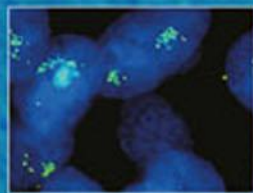
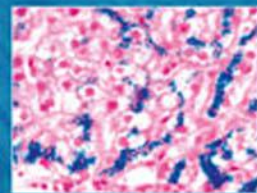
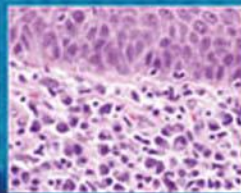
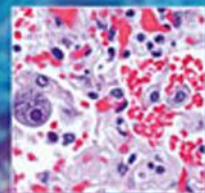
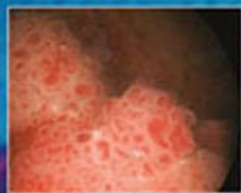


Student Consult

KUMAR
ABBAS
ASTER

Robbins
PATOLOGÍA HUMANA

NOVENA EDICIÓN



ELSEVIER
SAUNDERS

Robbins. Patología humana

Página deliberadamente en blanco

ROBBINS Patología humana

NOVENA EDICIÓN

Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath

Donald N. Pritzker Professor
Chair, Department of Pathology
Biologic Sciences Division and
Pritzker School of Medicine
University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS

Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD

Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

ILUSTRACIÓN

James A. Perkins, MS, MFA



ELSEVIER

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



ELSEVIER

Edición en español de la novena edición de la obra original en inglés

Robbins Basic Pathology

Copyright © MMXIII by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Revisión científica

Dra. Juliana Fariña González

Especialista en Anatomía Patológica

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario San Carlos (Madrid)

Catedrática de Anatomía Patológica, Universidad Complutense de Madrid

Dra. M.ª Jesús Fernández-Aceñero

Especialista en Anatomía Patológica

Médica adjunta de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

Profesora asociada de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

© 2013 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21. 08021 Barcelona, España

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

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

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

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

ISBN edición original: 978-1-4377-1781-5

ISBN edición española: 978-84-8086-994-2

Depósito legal: B. 21.500-2012

Traducción y producción editorial: **GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L.**

Advertencia

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

El editor

DEDICATORIA

Para nuestros hijos y para una nieta muy especial,
Kiera Chapman Kumar

Página deliberadamente en blanco

Colaboradores

Charles E. Alpers, MD

Professor and Vice Chair
Department of Pathology
University of Washington
Seattle, Washington
Riñón y sistema colector

Jonathan Epstein, MD

Professor of Pathology, Urology, and Oncology
The Reinhard Professor of Urological Pathology
Director of Surgical Pathology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland
Aparato genital masculino y vía urinaria baja

Agnes B. Fogo, MD

John L. Shapiro Chair of Pathology
Professor of Pathology, Microbiology, Immunology,
Medicine, and Pediatrics
Director, Renal/EM Division of Pathology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
Riñón y sistema colector

Matthew P. Frosch, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Associate Professor of
Pathology and Health Sciences & Technology
Harvard Medical School
Director, C.S. Kubik Laboratory for Neuropathology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Sistema nervioso central

Aliya Noor Husain, MBBS

Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Pulmón

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD

Associate Professor
Departments of Pathology and Dermatology
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Piel

Mark W. Lingen, DDS, PhD

Associate Professor
Department of Pathology
The University of Chicago, Chicago, Illinois
Cavidad oral y tubo digestivo

Anirban Maitra, MBBS

Professor of Pathology and Oncology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Pathologist
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
*Enfermedades genéticas y pediátricas; Páncreas;
Sistema endocrino*

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic
Laboratory
Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Patología general de las enfermedades infecciosas

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and
Health Sciences & Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
*Trastornos hemodinámicos, tromboembolia y shock;
Vasos sanguíneos; Corazón*

Peter Pytel, MD

Assistant Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Nervios periféricos y músculos

Andrew E. Rosenberg, MD

Clinical Professor of Pathology
Director, Bone and Soft Tissue Pathology
Department of Pathology
Miller School of Medicine
University of Miami
Miami, Florida
Tumores de hueso, articulaciones y tejidos blandos

Husain A. Sattar, MD

Assistant Professor of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Aparato genital femenino y mama

Arlene H. Sharpe, MD, PhD

Professor of Microbiology and Immunobiology,
and Pathology
Harvard Medical School and Brigham and
Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Patología general de las enfermedades infecciosas

Thomas Stricker, MD, PhD

Instructor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Neoplasias

Neil D. Theise, MD

Professor
Departments of Pathology and Medicine
(Digestive Diseases)
Beth Israel Medical Center of Albert Einstein
College of Medicine
New York, New York
Hígado, vesícula biliar y vía biliar

Jerrold R. Turner, MD, PhD

Sara and Harold Lincoln Thompson Professor
Associate Chair
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Cavidad oral y tubo digestivo

Wei-Lien Wang, MD

Assistant Professor of Pathology
Section of Soft Tissue and Dermatopathology
The University of Texas M.D. Anderson
Cancer Center
Houston, Texas
Piel

Edward C. Klatt, MD

Professor and Academic Administrator
Department of Pathology
Florida State University College of Medicine
Tallahassee, Florida
Editor de fotografía

Raminder Kumar, MBBS, MD

Chicago, Illinois
*Editor clínico de los capítulos dedicados a las enfermedades
del corazón, del pulmón, del páncreas, de la cavidad oral y
el tubo digestivo, y del hígado*

Richard N. Mitchell, MD, PhD

Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and
Health Sciences & Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Editor de «Targeted Therapy» (www.studentconsult.com)

CUARENTA AÑOS DE PATOLOGÍA HUMANA

Ahora que se han cumplido más de cuarenta años desde la publicación de *Robbins. Patología humana*, resulta oportuno recordar las palabras que Stanley Robbins escribía en el prefacio de la primera edición (1971):

«De los libros, al igual que de las personas, puede decirse que los más grandes contienen otros de menor dimensión, que luchan por salir a la luz. En cierto sentido, esta obra mantiene este tipo de relación con su antecedente de mayor volumen, *Robbins Pathology*. El libro surgió de la apreciación del gran dilema al que hace frente el estudiante de Medicina de hoy día. A medida que los planes de estudio han ido evolucionando, dando cada vez más importancia a la experiencia clínica, el tiempo dedicado a la lectura se ha ido limitando cada vez más... Al redactar los textos de esta obra, se omiten deliberadamente las lesiones más infrecuentes, y las de incidencia relativamente minoritaria o de escasa trascendencia son descritas de forma sucinta. Por el contrario, consideramos importante tratar a fondo las principales entidades patológicas.»

Los objetivos de la presente edición del *pequeño Robbins* se mantienen acordes con esta interpretación de Stanley Robbins.

Nos hallamos sin duda ante una apasionante coyuntura para los estudiantes de Medicina, ya que en la actualidad los mecanismos fundamentales que regulan las enfermedades están siendo desvelados a un ritmo vertiginoso. La patología es una rama de la ciencia médica de capital importancia para conocer la base molecular de la enfermedad. En la novena edición de *Robbins. Patología humana* hemos intentado captar la esencia de este nuevo planteamiento del conocimiento. Estamos firmemente convencidos de que la patología constituye el fundamento científico de la medicina y de que los avances que se registran en las ciencias básicas nos ayudan en última instancia a conocer todos los rasgos de la enfermedad en cada paciente individual. Así pues, junto con el tratamiento de los nuevos descubrimientos en genómica y medicina personalizada en los primeros capítulos, hemos hecho todo lo posible por conseguir que el impacto de los avances científicos sobre las enfermedades que afectan a los diferentes sistemas y aparatos quede convenientemente integrado a lo largo de toda la obra. A fin de subrayar la importancia de los mecanismos de la enfermedad en la práctica de la medicina, hemos destacado las secciones referidas a la patogenia. En los últimos años, los ingentes progresos en el conocimiento de la

base molecular de la enfermedad han conducido al desarrollo de *tratamientos dirigidos*. Estos conceptos se recalcan en los cuadros de «Targeted Therapy» presentes en la edición en línea de la obra (los recursos electrónicos de la obra se encuentran en lengua inglesa). Deseamos que esta nueva aportación ofrezca ejemplos significativos para pasar *del laboratorio a la cabecera del paciente*. Aunque muchos de los avances producidos en el laboratorio aún no han alcanzado una aplicación práctica directa, los hemos incorporado a la obra, en *dosis* convenientemente medidas, con el fin de que los estudiantes sean conscientes de los estimulantes desafíos que se abren ante ellos y sus carreras profesionales.

Entendiendo que el estudiante de Medicina actual se puede ver abrumado al intentar sintetizar los fundamentos y los conceptos más avanzados, hemos mantenido los cuadros de resumen, diseñados para proporcionar referencias claras e inmediatas. Estos recursos se han conservado, a riesgo de tener que añadir unas pocas páginas más a la nueva edición, ya que los comentarios de los estudiantes han sido unánimes a la hora de destacar su utilidad.

Se han incluido, por otra parte, muchas figuras nuevas a todo color a fin de hacer más sencilla la comprensión de nociones complejas, tales como el control del ciclo celular, las funciones de los genes en el cáncer, las interacciones del VIH con sus receptores o la base bioquímica de la muerte celular por apoptosis. La nueva edición cuenta con un aumento sustancial del número de ilustraciones, que en total llega a superar el millar. El diseño y la distribución de colores de las tablas se han modificado en aras de una mayor claridad.

A pesar de los amplios y significativos cambios y revisiones, nuestros objetivos continúan siendo básicamente los mismos. Aunque hemos entrado en la era de la genómica, la validez de los resultados de los análisis macroscópicos y microscópicos sigue estando vigente, y los cambios morfológicos aparecen especialmente recalcados. Análogamente, se mantiene el criterio de dedicar especial atención a las correlaciones clínico-patológicas y, cuando se considera procedente, a los efectos de la patología molecular en la práctica clínica. Nos complace haber constatado que todo se ha conseguido sin alterar el espíritu de la obra. Continuamos estando convencidos de que la claridad en las exposiciones y el uso del lenguaje idóneo favorecen la comprensión y facilitan el proceso de aprendizaje. Muchas generaciones de estudiantes han referido en el pasado el placer que les supuso la lectura de esta obra. Esperamos que la presente edición sea digna sucesora y fortalezca el arraigado prestigio de las anteriores.

Agradecimientos

En primer lugar y sobre todo, deseamos expresar nuestra gratitud a nuestro amigo y colega durante tantos años el Dr. Nelson Fausto por sus aportaciones a la edición anterior de este libro. Continuamos sirviéndonos de su trabajo de redacción y edición de estos textos.

Una tarea de la magnitud de la elaboración de esta obra no podría llegar a buen puerto sin la intervención de numerosas personas. Queremos expresar nuestro agradecimiento a los colaboradores de los diferentes capítulos. Muchos participaron ya en el texto inicial y precursor de éste, el llamado *gran Robbins*, y sus nombres aparecen citados en el índice de contenidos. Muchas gracias a todos y cada uno de ellos. Tenemos la suerte de continuar nuestra colaboración con Jim Perkins, cuyas ilustraciones dan vida a las nociones teóricas y aclaran los conceptos más complejos, y deseamos reconocer la ayuda de la Dra. Raminder Kumar, encargada de la edición de varios capítulos y de contrastar la exactitud y la idoneidad de sus contenidos.

Todo nuestro agradecimiento también a nuestros ayudantes: Valerie Driscoll, de Chicago, Ana Narváez, de San Francisco, y Muriel Goutas, de Boston, por su coordinación de los trabajos.

Numerosos colegas han contribuido a mejorar el texto por medio de los útiles comentarios planteados desde sus respectivas áreas de interés. Entre ellos se encuentra el Dr. Rick Aster, quien nos proporcionó información sobre las novedades más recientes en el ámbito de la ciencia del cambio climático. Muchos otros realizaron aportaciones a varios capítulos. Cabe mencionar a los Dres. Tony Chang y Neeraj Jolly, de la University of Chicago; a los Dres. Ryan Gill, Andrew Horvai, Marta Margeta, Arie Perry y Mike Rosenblum, de la University of California, en San Francisco; al Dr. John Stone, del Massachusetts General Hospital, integrado en la Harvard Medical School; al Dr. Diego H. Castañón, de la UT Southwestern Medical School, y al Dr. Victor J. Thannickal, de la University of Alabama, en Birmingham. Otros colegas nos han proporcionado auténticas joyas fotográficas de sus archivos personales. Nuestro reconocimiento por sus aportaciones queda reflejado en los créditos. Pedimos las más humildes disculpas ante cualquier posible omisión.

Son numerosos los integrantes del personal de Elsevier que merecen reconocimiento por su papel en la producción de este libro, que tuvo la suerte de caer en las manos de Rebecca Gruliow (directora de desarrollo de contenidos), participante ya en otras ediciones anteriores. Otras personas que son merecedoras de nuestra gratitud son Sarah Wunderly (directora sénior del proyecto) y Lou Forgione (diseñador sénior del libro). Bill Schmitt, director ejecutivo de estrategia de contenidos, sigue siendo nuestro permanente animador y amigo. Nos sentimos especialmente agradecidos a todo el equipo de Producción por tolerar nuestras peticiones, a veces próximas a lo imposible, y por sostener nuestro ánimo durante los periodos de agotamiento que necesariamente aquejan a cualquier autor que se embarca en una tarea que parece no tener fin. Deseamos mostrar nuestra más sincera gratitud a todo el equipo de Elsevier por compartir nuestra pasión por la excelencia.

Iniciativas como esta suponen, por otro lado, un importante gravamen para las familias de los autores. Agradecemos a nuestras familias su tolerancia ante las prolongadas ausencias, tanto físicas como emocionales. Nos sentimos privilegiados o fortalecidos por su apoyo y cariño incondicionales, y por compartir con nosotros el sentimiento de que nuestro esfuerzo ha resultado de utilidad y ha merecido la pena. Nos sentimos especialmente agradecidos a nuestras esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas y Erin Malone, que continúan ofreciéndonos su apoyo inquebrantable.

Por último, Vinay Kumar y Abul Abbas desean expresar su agradecimiento a Jon Aster, quien dio lo mejor de sí en la elaboración de la octava edición de *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, como coautor y editor. Nuestra cooperación ha arraigado con fuerza debido a nuestra perspectiva compartida de la excelencia en la enseñanza, a pesar de nuestras diferencias de opinión.

VK
AKA
JCA

Índice de contenidos

CAPÍTULO 1	Lesión y muerte celulares, y adaptaciones	I
CAPÍTULO 2	Inflamación y reparación	29
CAPÍTULO 3	Trastornos hemodinámicos, tromboembolia y shock <i>Richard N. Mitchell</i>	75
CAPÍTULO 4	Enfermedades del sistema inmunitario	99
CAPÍTULO 5	Neoplasias	161
CAPÍTULO 6	Enfermedades genéticas y pediátricas <i>Anirban Maitra</i>	215
CAPÍTULO 7	Enfermedades medioambientales y nutricionales	269
CAPÍTULO 8	Patología general de las enfermedades infecciosas <i>Alexander J. McAdam, Arlene H. Sharpe</i>	309
CAPÍTULO 9	Vasos sanguíneos <i>Richard N. Mitchell</i>	327
CAPÍTULO 10	Corazón <i>Richard N. Mitchell</i>	365
CAPÍTULO 11	Sistemas hematopoyético y linfático	407
CAPÍTULO 12	Pulmón <i>Aliya Noor Husain</i>	459
CAPÍTULO 13	Riñón y sistema colector <i>Charles E. Alpers, Agnes B. Fogo</i>	517
CAPÍTULO 14	Cavidad oral y tubo digestivo <i>Jerrold R. Turner, Mark W. Lingen</i>	551
CAPÍTULO 15	Hígado, vesícula biliar y vía biliar <i>Neil D. Theise</i>	603
CAPÍTULO 16	Páncreas <i>Anirban Maitra</i>	645

CAPÍTULO 17	Aparato genital masculino y vía urinaria baja	657
	<i>Jonathan Epstein</i>	
CAPÍTULO 18	Aparato genital femenino y mama	681
	<i>Husain A. Sattar</i>	
CAPÍTULO 19	Sistema endocrino	715
	<i>Anirban Maitra</i>	
CAPÍTULO 20	Tumores de hueso, articulaciones y tejidos blandos	765
	<i>Andrew E. Rosenberg</i>	
CAPÍTULO 21	Nervios periféricos y músculos	797
	<i>Peter Pytel</i>	
CAPÍTULO 22	Sistema nervioso central	811
	<i>Matthew P. Frosch</i>	
CAPÍTULO 23	Piel	851
	<i>Alexander J.F. Lazar, Wei-Lien Wang</i>	
	Índice alfabético	871

Lesión y muerte celulares, y adaptaciones

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a la patología	1	Lesión reversible	8	Correlaciones clínico-patológicas:	
Visión general de las respuestas celulares al estrés		Necrosis	9	ejemplos de lesión celular y de necrosis	16
y a los estímulos nocivos	1	Patrones de necrosis tisular	9	Lesión isquémica e hipóxica	17
Adaptaciones celulares al estrés	3	Mecanismos de lesión celular	11	Lesión por isquemia-reperusión	17
Hipertrofia	3	Depleción de ATP	12	Lesión química (tóxica)	17
Hiperplasia	4	Lesión y disfunción mitocondrial	13	Apoptosis	18
Atrofia	4	Aflujo de calcio	13	Causas de apoptosis	18
Metaplasia	5	Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo)	14	Mecanismos de la apoptosis	19
Visión general de la lesión y la muerte celulares	6	Defectos en la permeabilidad de la membrana	15	Ejemplos de apoptosis	20
Causas de lesión celular	6	Daño en el ADN y en las proteínas	16	Autofagia	22
Morfología de la lesión celular y tisular	8			Acumulaciones intracelulares	23
				Calcificación patológica	25
				Envejecimiento celular	26

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA

Según su traducción literal, el término *patología* hace referencia al estudio (*logos*) de la enfermedad (*pathos*, sufrimiento). Se encarga del estudio de las causas de la enfermedad y de los cambios asociados a nivel celular, tisular y orgánico, que son responsables de los signos y síntomas que presentan los pacientes. Hay dos términos importantes que los estudiantes se van a encontrar durante el estudio de la patología y la medicina:

- La *etiología* es el origen de la enfermedad, incluidas las causas de base y los factores que la modifican. En este momento, resulta evidente que la mayor parte de las enfermedades frecuentes, como la hipertensión, la diabetes o el cáncer, se deben a una combinación de susceptibilidad genética hereditaria y diversos factores desencadenantes ambientales. Un aspecto clave en la medicina moderna es conocer los factores genéticos y medioambientales que subyacen en las enfermedades.
- La *patogenia* es el conjunto de pasos que ocurren durante el desarrollo de la enfermedad. Describe cómo los factores etiológicos ponen en marcha una serie de cambios celulares y moleculares que culminan en las alteraciones estructurales y funcionales específicas características de la enfermedad. Mientras que la etiología se relaciona con *por qué* aparece la enfermedad, la patogenia busca describir *cómo* se desarrolla.

Definir la etiología y la patogenia de la enfermedad resulta esencial para comprender la base de la misma, pero también es clave para el desarrollo de tratamientos bien fundamentados. Por

tanto, al explicar las causas y el desarrollo de la enfermedad, *la patología representa la base científica de la práctica de la medicina*.

Los patólogos identifican cambios en el aspecto macroscópico o microscópico (*morfología*) de las células y de los tejidos, así como alteraciones bioquímicas en los líquidos corporales (como la sangre y la orina) para establecer diagnósticos y orientar el tratamiento en la práctica clínica. Los patólogos emplean distintas técnicas morfológicas, moleculares, microbiológicas e inmunológicas para definir los cambios bioquímicos, estructurales y funcionales que se producen en las células, en los tejidos y en los órganos en respuesta a las agresiones. Tradicionalmente, esta disciplina se ha dividido en patología general y sistémica; la primera se centra en las alteraciones celulares y tisulares ocasionadas por los estímulos patológicos en la mayoría de los tejidos, mientras que la segunda analiza las reacciones y las alteraciones en los distintos órganos especializados. En este libro, primero, se abordan los amplios principios de la patología general y, posteriormente, se analizan los procesos patológicos específicos de los distintos órganos.

VISIÓN GENERAL DE LAS RESPUESTAS CELULARES AL ESTRÉS Y A LOS ESTÍMULOS NOCIVOS

Las células participan activamente en su entorno, de forma que ajustan de modo constante su estructura y función para acomodarse a las demandas cambiantes y a los diversos tipos de

estrés extracelular. Las células tienden a mantener su medio intracelular dentro de una gama más bien estrecha de parámetros fisiológicos; es decir, mantienen una *homeostasis* normal. Cuando las células se encuentran con diversos tipos de estrés o de estímulos patológicos, pueden sufrir un proceso de adaptación para alcanzar un nuevo estado de equilibrio, de modo que se preserven su viabilidad y su función. Las principales respuestas adaptativas son *hipertrofia*, *hiperplasia*, *atrofia* y *metaplasia*. Si se supera la capacidad de adaptación o si el estrés externo es inherentemente nocivo, se produce una *lesión celular* (fig. 1-1). Dentro de ciertos límites, la lesión es *reversible*, y las células vuelven a su estado basal estable; sin embargo, un estrés intenso o persistente da lugar a una *lesión irreversible* y a la muerte de las células afectadas. La *muerte celular* es uno de los acontecimientos más cruciales en la evolución de la enfermedad en cualquier tejido u órgano. Se produce como consecuencia de diversas causas, como son isquemia (ausencia de flujo de sangre), infecciones, toxinas y reacciones inmunitarias. La muerte celular es también un proceso normal y esencial en la embriogénesis, en el desarrollo de los órganos y en el mantenimiento de la homeostasis.

Las relaciones entre las células normales, adaptadas y lesionadas de modo reversible e irreversible están bien ilustradas por las respuestas del corazón a los diferentes tipos de estrés (fig. 1-2). El miocardio sometido a una mayor carga persistente, como en caso de hipertensión o de que exista una válvula estenótica, se adapta a través de un proceso de *hipertrofia* — aumento del tamaño de las células individuales y, en último término, de la totalidad del corazón — para generar la mayor fuerza contráctil requerida. Si el aumento de la demanda no se ve aliviado, o si el miocardio se ve sometido a una disminución del flujo sanguíneo (*isquemia*) por una arteria coronaria ocluida, las células musculares pueden resultar lesionadas. El miocardio puede sufrir

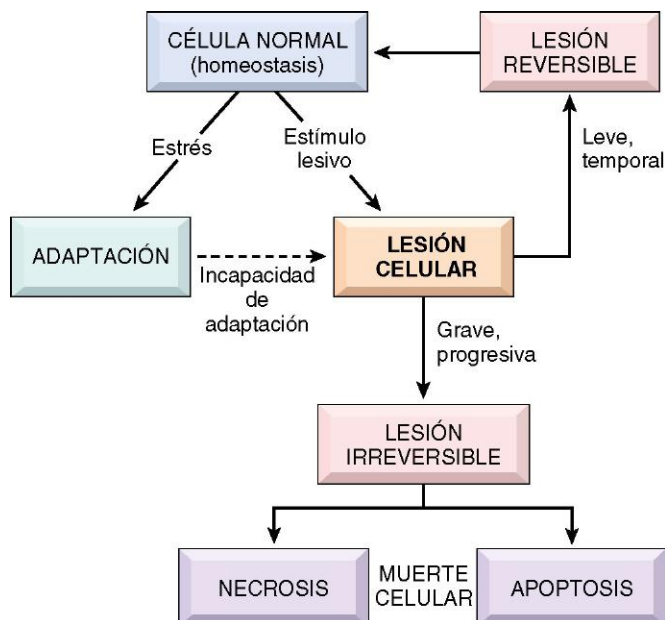


Figura 1-1 Estadios en la respuesta celular al estrés y a los estímulos lesivos.

un daño reversible, si el estrés es ligero o si la oclusión arterial es incompleta o suficientemente breve, o bien una lesión irreversible (*infarto*), después de una oclusión completa o prolongada. Obsérvese también que los tipos de estrés y de lesión afectan no solo a la morfología, sino también al estado funcional de las células y de los tejidos. Así, los miocitos lesionados de modo

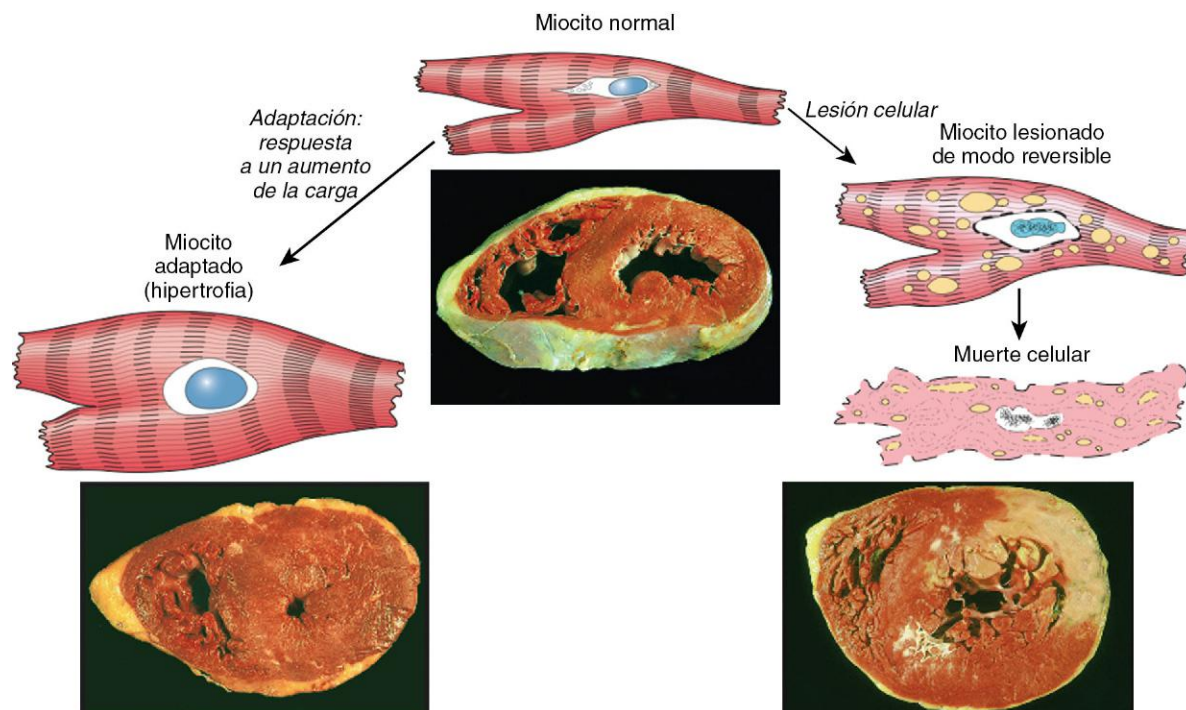


Figura 1-2 Relación entre células miocárdicas normales, adaptadas, lesionadas de modo reversible y muertas. La adaptación celular aquí ilustrada es la hipertrofia, el tipo de lesión reversible es la isquemia, y la lesión irreversible es la necrosis coagulativa isquémica. En el ejemplo de la hipertrofia miocárdica (*inferior izquierda*), la pared ventricular izquierda tiene un grosor mayor de 2 cm (normal, 1-1,5 cm). El miocardio lesionado de modo reversible muestra efectos funcionales sin cambios apreciables macroscópicamente ni al microscopio óptico, o cambios reversibles como la hinchazón celular y el cambio graso (*aquí mostrados*). En la muestra con necrosis (*inferior derecha*) el área clara transmural de la parte posterolateral del ventrículo izquierdo representa un infarto miocárdico agudo. Las tres secciones transversales han sido teñidas con cloruro de trifinitetrazolio, sustrato enzimático que tiñe el miocardio viable de color fucsia. La ausencia de tinción se debe a una pérdida enzimática ocurrida después de la muerte celular.

reversible no están muertos y, morfológicamente, pueden parecerse a los miocitos normales; sin embargo, de forma temporal, no son contráctiles y, por tanto, incluso una lesión leve puede tener un impacto clínico letal. Que una forma de estrés específica induzca adaptación o cause una lesión reversible o irreversible depende no solo de la naturaleza e intensidad del estrés, sino también de otras variables, como son el metabolismo celular, el flujo sanguíneo y el estado nutricional.

En este capítulo, primero se expone cómo se adaptan las células a los tipos de estrés y, a continuación, se describen las causas, los mecanismos y las consecuencias de las diversas formas de daño celular agudo, entre las que se encuentran la lesión celular reversible, las alteraciones subcelulares y la muerte celular. Para concluir, otros tres procesos afectan a las células y a los tejidos: acumulaciones intracelulares, calcificación patológica y envejecimiento celular.

ADAPTACIONES CELULARES AL ESTRÉS

Las adaptaciones son cambios reversibles en el número, el tamaño, el fenotipo, la actividad metabólica o las funciones de las células en respuesta a los cambios en su entorno. Las *adaptaciones fisiológicas* suelen representar respuestas de las células a la estimulación normal por hormonas o sustancias químicas endógenas (p. ej., aumento de tamaño por inducción hormonal de la mama y del útero durante el embarazo). Las *adaptaciones patológicas* son respuestas al estrés que permiten que las células puedan modular su estructura y función para evitar, de este modo, la lesión. Tales adaptaciones pueden adoptar diversas formas.

Hipertrofia

La *hipertrofia* es el aumento del tamaño de las células que provoca un incremento del tamaño del órgano. Este concepto contrasta con la hiperplasia (descrita más adelante), en la que se produce un aumento del número de células por proliferación de las células diferenciadas y sustitución por las células madre del tejido. En otras palabras, en la hipertrofia pura no aparecen células nuevas, sino que las células son más grandes y contienen una mayor cantidad de proteínas estructurales y orgánulos. La hiperplasia

es una respuesta adaptativa de las células con capacidad de replicación, mientras que la hipertrofia ocurre cuando las células tienen una capacidad de división limitada. La hipertrofia y la hiperplasia pueden coexistir, por lo que es evidente que ambas, en conjunto, conducen también a la aparición de un órgano aumentado de tamaño (*hipertrofico*).

La hipertrofia puede ser fisiológica o patológica y se debe a un aumento de las exigencias funcionales o a la estimulación por factores de crecimiento u hormonas.

- El aumento de tamaño masivo fisiológico que experimenta el útero durante la gestación es consecuencia de la hipertrofia y de la hiperplasia del músculo liso, que son estimuladas por los estrógenos (fig. 1-3). Por el contrario, cuando las células musculares estriadas del músculo esquelético o el corazón se ven sometidas a un aumento de la demanda, solo pueden experimentar hipertrofia, porque las células musculares adultas tienen una capacidad de dividirse limitada. Por tanto, el trabajado físico de un culturista entregado se debe, exclusivamente, a la hipertrofia de sus músculos esqueléticos.
- Un ejemplo de hipertrofia celular patológica sería el aumento de tamaño del corazón asociado a hipertensión o a una valvulopatía aórtica (v. fig. 1-2).

Los mecanismos responsables de la hipertrofia cardíaca implican al menos dos tipos de señales: *estímulos mecánicos*, como el estiramiento, y *estímulos tróficos*, que típicamente se corresponden con mediadores solubles que estimulan el crecimiento celular, como los factores de crecimiento y las hormonas adrenérgicas. Estos estímulos ponen en marcha una serie de vías de transducción de señales, que culminan en la inducción de una serie de genes, que, a su vez, son responsables de estimular la síntesis de muchas proteínas celulares, como los factores de crecimiento y las proteínas estructurales. Así se consigue que en cada célula se sinteticen más proteínas y miofilamentos, lo que aumenta la fuerza generada en cada contracción y permite a la célula satisfacer las exigencias de esfuerzo aumentadas. Asimismo, es posible observar un cambio de las proteínas contráctiles, que pasan de las formas adultas a las fetales o neonatales. Por ejemplo, en la hipertrofia muscular, la cadena pesada de la miosina α se sustituye por la forma β ; lo que permite que se produzca una contracción más lenta y conservadora desde un punto de vista energético.

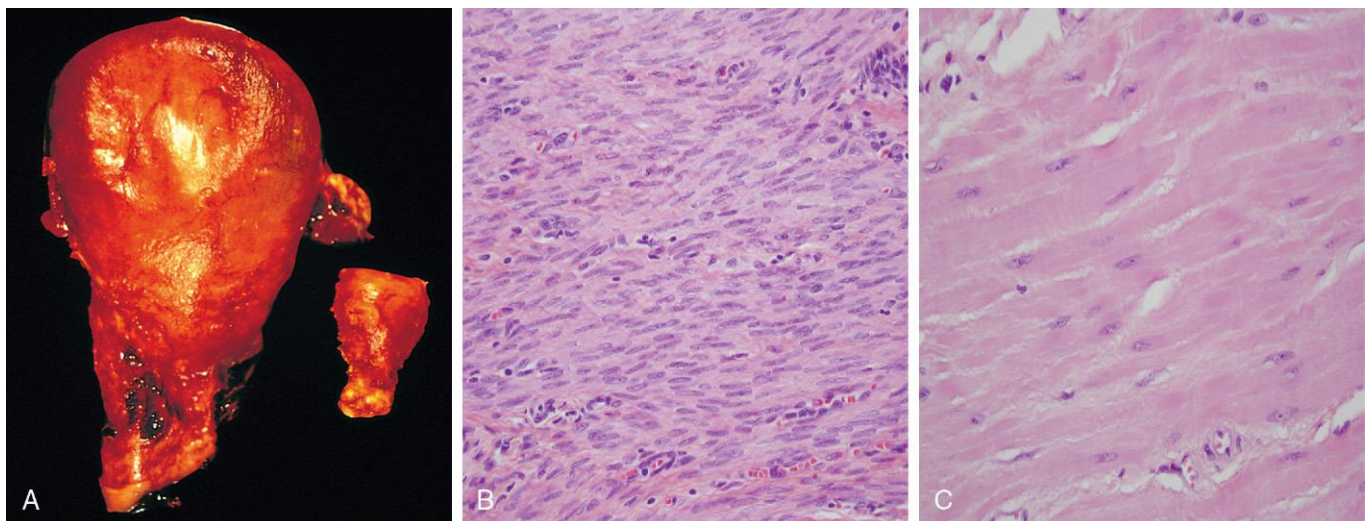


Figura 1-3 Hipertrofia fisiológica del útero durante el embarazo. **A.** Aspecto macroscópico de un útero normal (derecha) y de otro grávido (izquierda) que fue extirpado por hemorragia posparto. **B.** Células musculares lisas pequeñas fusiformes de un útero normal. **C.** Células musculares lisas grandes, rechonchas, hipertrofiadas de un útero grávido; compárelas con **B.** (**B** y **C**, mismo aumento).

Cualesquiera que sean los mecanismos exactos de la hipertrofia, se alcanza un límite y, una vez sobrepasado el mismo, el agrandamiento de la masa muscular ya no puede compensar la mayor carga. Cuando sucede esto en el corazón, se producen varios cambios «degenerativos» en las fibras miocárdicas, de los que los más importantes son la fragmentación y la pérdida de elementos miofibrilares contráctiles. No se comprenden del todo las variables que limitan la hipertrofia continuada y que causan los cambios regresivos. Es posible que existan unos límites finitos de la vasculatura para abastecer de modo adecuado a las fibras agrandadas, de las mitocondrias para producir trifosfato de adenosina (ATP) o de la maquinaria biosintética para proporcionar las proteínas contráctiles u otros elementos citoesqueléticos. El resultado neto de estos cambios es la dilatación ventricular y, en último término, insuficiencia cardíaca, una secuencia de acontecimientos que ilustra cómo *una adaptación al estrés puede progresar a una lesión celular funcionalmente significativa si no se alivia el estrés*.

Hiperplasia

Tal como se ha descrito antes, la hiperplasia tiene lugar si la población celular es capaz de replicación; puede producirse con hipertrofia y, con frecuencia, en respuesta a los mismos estímulos.

La hiperplasia puede ser patológica o fisiológica. En ambos casos, la proliferación celular se estimula mediante factores de crecimiento sintetizados por diversos tipos celulares.

- Los dos tipos de *hiperplasia fisiológica* son: 1) la *hiperplasia hormonal*, ejemplificada por la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina en la pubertad y durante el embarazo, y 2) la *hiperplasia compensadora*, es decir, la que se produce cuando una porción del tejido es eliminada o está enferma. Por ejemplo, cuando se realiza una resección parcial del hígado, la actividad mitótica en las células restantes comienza ya a las 12 h, restableciendo a la larga el peso normal del hígado. En este contexto, los estímulos para la hiperplasia son factores de crecimiento polipeptídicos producidos por los hepatocitos remanentes, así como por células no parenquimatosas del hígado. Después de la restauración de la masa hepática, varios inhibidores del crecimiento «desconectan» la proliferación celular (v. capítulo 2).

- La mayoría de las formas de *hiperplasia patológica* están causadas por una estimulación excesiva de tipo hormonal o de factores de crecimiento. Por ejemplo, después de un período menstrual normal hay un brote de proliferación epitelial uterina que, habitualmente, se halla regulada de modo muy ajustado, estimulada por hormonas hipofisarias y estrógenos ováricos, e inhibida por la progesterona. Sin embargo, si se altera el equilibrio entre el estrógeno y la progesterona, se produce una hiperplasia endometrial, causa común de un sangrado menstrual anómalo. La hiperplasia es también una respuesta importante de las células del tejido conjuntivo en la cicatrización de las heridas, en la que los fibroblastos proliferantes y los vasos sanguíneos ayudan a que tenga lugar la reparación (v. capítulo 2). En este proceso, los factores de crecimiento son producidos por los leucocitos en respuesta a la lesión y por las células de la matriz extracelular. La estimulación por factores de crecimiento se halla también implicada en la hiperplasia asociada a ciertas infecciones víricas; por ejemplo, los virus del papiloma causan verrugas cutáneas y lesiones en las mucosas compuestas de masas de epitelio hiperplásico. En este caso, los factores de crecimiento pueden ser codificados por los genes víricos o por los de las células del huésped infectadas.

Es importante observar que, en todas estas situaciones, *el proceso hiperplásico permanece controlado; si cede la estimulación hormonal o de los factores de crecimiento, desaparece la hiperplasia*. Es esta sensibilidad a los mecanismos reguladores normales lo que distingue las hiperplasias patológicas benignas del cáncer, en el que los mecanismos del control del crecimiento se vuelven desregulados o inefectivos (v. capítulo 5). No obstante, la hiperplasia patológica constituye un suelo fértil en el que, a la larga, puede surgir la proliferación cancerosa. Así, las pacientes con hiperplasia del endometrio tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer endometrial, y ciertas infecciones por virus del papiloma predisponen a la aparición de cánceres cervicales (v. capítulo 18).

Atrofia

Se conoce como atrofia la reducción en el tamaño de la célula por la pérdida de sustancia celular. Cuando se halla afectado un número suficiente de células, el tejido o el órgano entero disminuye de

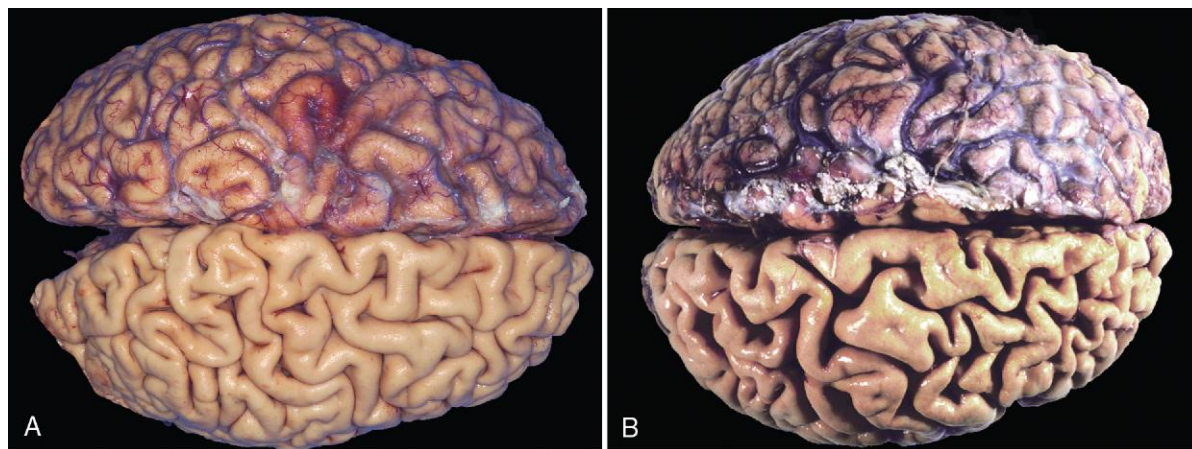


Figura 1-4 Atrofia. **A.** Cerebro normal de un adulto joven. **B.** Atrofia del cerebro de un hombre de 82 años de edad con enfermedad aterosclerótica. La atrofia del cerebro se debe al envejecimiento y a la disminución del riego sanguíneo. Obsérvese que la pérdida de sustancia cerebral estrecha las circunvoluciones y ensancha los surcos. Se han apartado las meninges de la mitad inferior de cada muestra para dejar al descubierto la superficie del cerebro.

tamaño y se vuelve atrófico (fig. 1-4). Aunque las células atróficas pueden tener una función disminuida, no están muertas.

Entre las causas de atrofia están una disminución de la carga de trabajo (p. ej., inmovilización de un miembro para permitir la curación de una fractura), la pérdida de innervación, una disminución de la irrigación, una nutrición inadecuada, la pérdida de la estimulación endocrina y el envejecimiento (atrofia senil). Aunque algunos de estos estímulos son fisiológicos (p. ej., pérdida de la estimulación hormonal en la menopausia) y otros patológicos (p. ej., desnervación), los cambios celulares fundamentales son idénticos. Representan una retirada de la célula a un menor tamaño en el que la supervivencia aún es posible; se logra un nuevo equilibrio entre el tamaño celular y la disminución de la irrigación, la nutrición o la estimulación trófica.

La atrofia es el resultado de una disminución de la síntesis de proteínas y de un aumento de la degradación de proteínas en las células.

- Disminuye la síntesis de proteínas por una reducción de la actividad metabólica.
- La degradación de las proteínas celulares se produce, principalmente, por la vía de la ubiquitina-proteosoma. Una deficiencia en nutrientes y el desuso pueden activar las ubiquitina-ligasas, que unen múltiples copias del pequeño péptido ubiquitina a las proteínas celulares, y considerar como objetivo estas proteínas para su degradación en los proteosomas. También se cree que esta vía es responsable de la proteólisis acelerada que se ha observado en diversos estados catabólicos, como la caquexia por cáncer.
- En muchas situaciones, la atrofia se acompaña también de un aumento de la *autofagia*, lo que da lugar a un incremento del número de *vacuolas autofágicas*. La autofagia («comerse a sí mismo») es el proceso por el cual las células inanadas comen sus propios componentes con el fin de encontrar nutrientes y sobrevivir. Este proceso se describe más adelante.

Metaplasia

La metaplasia es un cambio reversible en el que un tipo de célula adulta (epitelial o mesenquimatosa) es sustituido por otro tipo de célula adulta. En este tipo de adaptación celular, las células sensibles a un estrés particular son sustituidas por otros tipos celulares con mayor capacidad de resistir el entorno adverso. Se cree que la metaplasia aparece más como consecuencia de la reprogramación de las células madre, de forma que se diferencian por una vía distinta, que por un cambio fenotípico (transdiferenciación) de las células que ya están diferenciadas.

La metaplasia epitelial se ve ejemplificada por el cambio escamoso que se produce en el epitelio respiratorio en los fumadores habituales (fig. 1-5). Las células epiteliales cilíndricas ciliadas normales de la tráquea y de los bronquios son sustituidas focal o ampliamente por células epiteliales escamosas estratificadas. El epitelio escamoso estratificado «duro» puede ser capaz de sobrevivir en circunstancias que el epitelio especializado más frágil no toleraría. Aunque el epitelio escamoso metaplásico tiene ventajas para la supervivencia, se pierden importantes mecanismos protectores, como la secreción de moco y la eliminación de materias en forma de partículas por los cilios. Por tanto, la metaplasia epitelial es una espada de doble filo; además, las influencias que inducen la transformación metaplásica, si son persistentes, pueden predisponer a la transformación maligna del epitelio. En efecto, en una forma común de cáncer de pulmón, la metaplasia escamosa del epitelio respiratorio coexiste con frecuencia con cánceres compuestos de células escamosas malignas. Se cree que el tabaquismo, inicialmente, causa una metaplasia escamosa y, posteriormente, los cánceres surgen en algunos de estos focos alterados. Como la vitamina A resulta esencial para la diferenciación normal del epitelio,

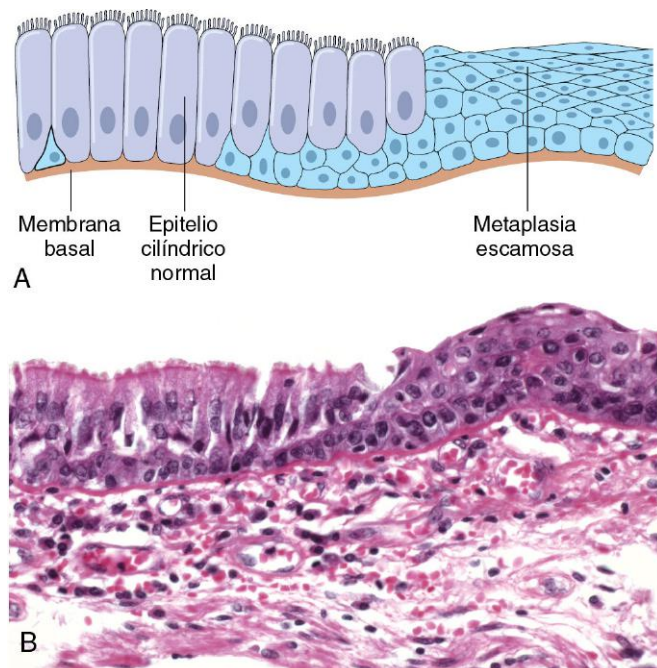


Figura 1-5 Metaplasia de epitelio cilíndrico (izquierda) a escamoso (derecha) en un bronquio, mostrada esquemática (A) e histológicamente (B).

su deficiencia puede inducir también la metaplasia escamosa del epitelio respiratorio. La metaplasia no siempre implica un cambio de epitelio cilíndrico por otro escamoso; en el reflujo gástrico crónico, el epitelio escamoso estratificado normal de la parte distal del esófago puede sufrir una transformación metaplásica a epitelio cilíndrico de tipo gástrico o intestinal. Asimismo, la metaplasia puede afectar a las células mesenquimatosas, pero, en este caso, suele ser una reacción frente a alguna alteración patológica y no una respuesta adaptativa al estrés. Por ejemplo, en algunas ocasiones se forma hueso en los tejidos blandos, sobre todo sobre focos de lesión.

RESUMEN

Adaptaciones celulares al estrés

- **Hipertrofia:** aumento del tamaño de las células y del órgano, con frecuencia como respuesta a una mayor carga de trabajo; es inducida por estrés mecánico y por factores de crecimiento; se produce en tejidos en los que la división celular no es posible
- **Hiperplasia:** aumento del número de células en respuesta a hormonas y otros factores de crecimiento; ocurre en tejidos cuyas células se pueden dividir o que contienen abundantes células madre tisulares
- **Atrofia:** reducción del tamaño y del número de células de un órgano, como consecuencia de un menor aporte de nutrientes o del desuso; se asocia a una menor síntesis de los elementos celulares y a un aumento de la degradación de los orgánulos celulares
- **Metaplasia:** cambio en el fenotipo de células diferenciadas, con frecuencia en respuesta a una irritación crónica que hace que las células tengan una mayor capacidad de resistir el estrés; por lo general, es inducida por una vía de diferenciación alterada de células madre tisulares; puede dar lugar a una disminución de las funciones o a una mayor propensión a la transformación maligna

VISIÓN GENERAL DE LA LESIÓN Y LA MUERTE CELULARES

Tal como se describe al principio del capítulo, se produce lesión celular cuando las células son sometidas a estrés de un modo tan intenso que ya no son capaces de adaptarse o cuando son expuestas a agentes inherentemente dañinos o sufren anomalías intrínsecas (p. ej., en el ácido desoxirribonucleico [ADN] o en las proteínas). Diferentes estímulos lesivos afectan a varias vías metabólicas y a diversos orgánulos celulares. La lesión puede progresar a través de un estadio reversible y culminar en la muerte celular (v. fig. 1-1).

- **Lesión celular reversible.** En los estadios iniciales o en las formas leves de lesión, los cambios funcionales y morfológicos son reversibles si se elimina el estímulo dañino. En este estadio, aunque puede haber anomalías estructurales y funcionales significativas, la lesión no suele haber progresado a un daño grave de la membrana ni a la disolución nuclear.
- **Muerte celular.** Con un daño continuado, la lesión se vuelve irreversible y, en este momento, la célula ya no se puede recuperar y muere. Hay dos tipos de muerte celular – *necrosis* y *apoptosis* –, los cuales difieren en su morfología, en sus mecanismos y funciones en la enfermedad, y en su fisiología (fig. 1-6 y tabla 1-1). Cuando el daño en las membranas es intenso, las enzimas salen de los lisosomas, penetran en el

citoplasma y digieren la célula, lo que da lugar a la *necrosis*. Los contenidos celulares salen también a través de la membrana plasmática dañada y desencadenan una reacción en el huésped (inflamación). La *necrosis* es la vía principal de muerte celular en las lesiones más comunes, como las resultantes de isquemia, exposición a toxinas, diversas infecciones y traumatismos. Cuando una célula carece de factores de crecimiento o cuando el ADN de la célula o las proteínas resultan dañados sin posibilidad de reparación la célula se mata a sí misma mediante otro tipo de muerte, denominada *apoptosis*, que se caracteriza por disolución nuclear sin una pérdida completa de la integridad de la membrana. Mientras que la *necrosis* es siempre un proceso patológico, la *apoptosis* forma parte de muchas funciones normales y no necesariamente se asocia a una lesión celular patológica. Además, la *apoptosis* no induce una respuesta inflamatoria para adaptarse a su papel en determinados procesos fisiológicos. Más adelante, en este capítulo, se describen las características morfológicas, los mecanismos y la significación de estas dos vías de muerte.

CAUSAS DE LESIÓN CELULAR

Las causas de lesión celular varían desde el traumatismo físico importante de un accidente de tráfico hasta un único defecto genético que da lugar a una enzima defectuosa que sirve de

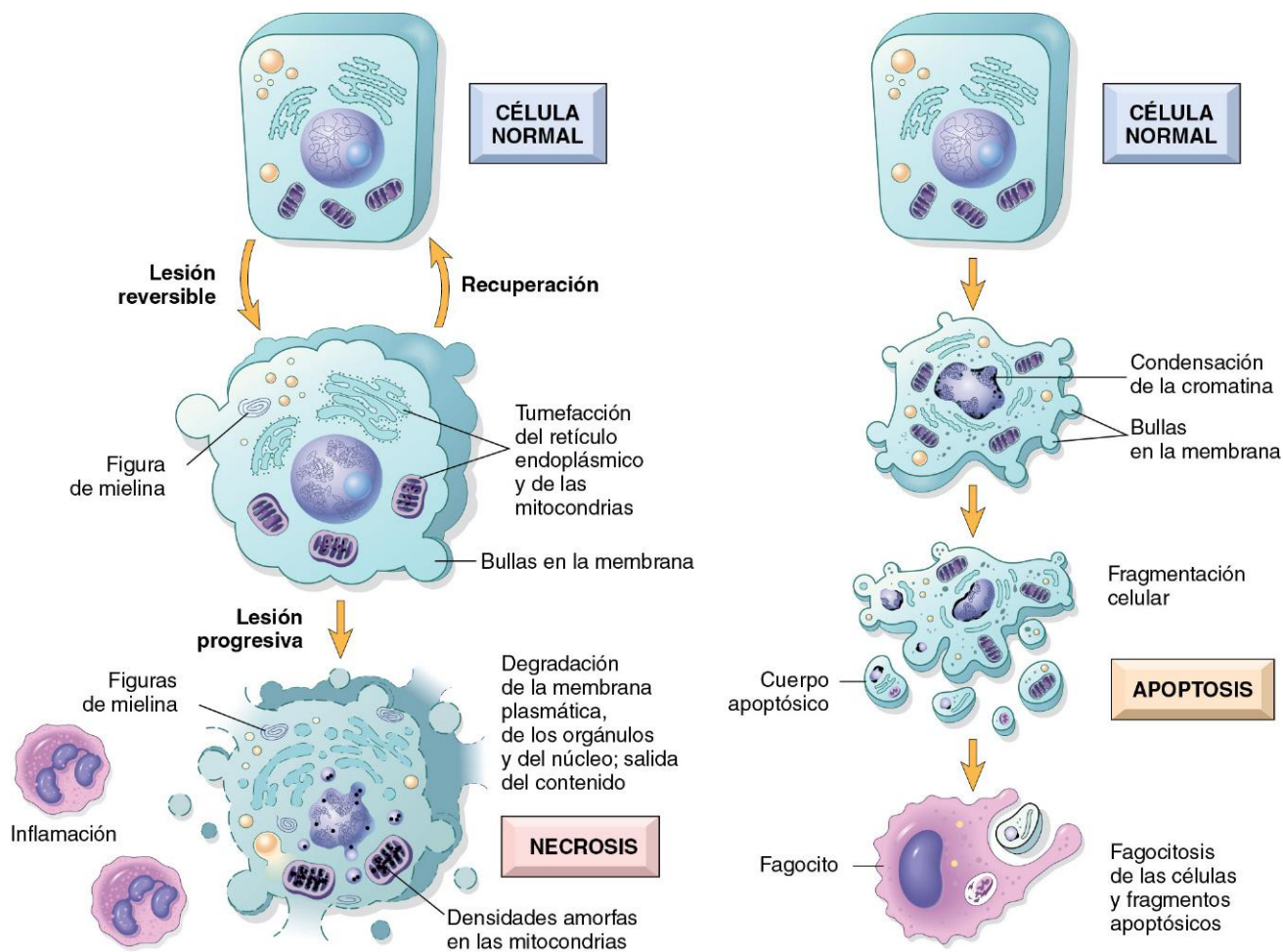


Figura 1-6 Características celulares de la necrosis (izquierda) y de la apoptosis (derecha).

Tabla 1-1 Características de la necrosis y de la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño celular	Aumentado (hinchazón)	Reducido (retracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrexis → cariólisis	División en fragmentos del tamaño del nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, especialmente la orientación de los lípidos
Contenidos celulares	Digestión enzimática; pueden salir de la célula	Intactos; pueden ser liberados en cuerpos apoptóticos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Papel fisiológico o patológico	Invariablemente patológica (culminación de la lesión celular irreversible)	Con frecuencia, fisiológica; medio para eliminar células no deseadas; puede ser patológica después de algunas formas de lesión celular, especialmente daño del ADN y de las proteínas

ADN, ácido desoxirribonucleico.

fundamento a una enfermedad metabólica específica. La mayoría de los estímulos lesivos pueden agruparse en las siguientes categorías.

Privación de oxígeno

La *hipoxia*, o deficiencia de oxígeno, interfiere en la respiración oxidativa aerobia y es una causa extraordinariamente importante y común de lesión y muerte celulares. Debe distinguirse de la *isquemia*, que es una pérdida de la irrigación en un tejido debida a dificultad en el flujo arterial o a disminución del drenaje venoso. Mientras que la isquemia es la causa más común de hipoxia, la deficiencia de oxígeno puede ser también el resultado de una oxigenación inadecuada de la sangre, como en la neumonía, o una reducción de la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre, como en la anemia por pérdida de sangre o por intoxicación por monóxido de carbono (CO). (El CO forma un complejo estable con la hemoglobina que impide la unión del oxígeno.)

Sustancias químicas

Cada vez se conocen más sustancias químicas que pueden lesionar las células; incluso algunas sustancias inocuas, como la glucosa, la sal e incluso el agua, pueden alterar el medio osmótico, de tal forma que la célula sufra lesiones e incluso la muerte cuando son absorbidas o administradas en exceso. Las sustancias que solemos denominar venenos producen lesiones graves a nivel celular porque alteran la permeabilidad de la membrana, la homeostasis osmótica o la integridad de una enzima o cofactor, y la exposición a este tipo de sustancias puede llevar a la muerte de todo el organismo. En el entorno diario se encuentran otras sustancias que también tienen capacidad tóxica, como los contaminantes del aire, los insecticidas, el CO, el amianto y algunos «estímulos sociales», como el etanol. Muchos fármacos empleados terapéuticamente pueden producir lesiones celulares o tisulares en un paciente susceptible o cuando se administran de forma excesiva o inadecuada (v. capítulo 7). Incluso el oxígeno resulta tóxico si se administra a una presión parcial lo suficientemente elevada.

Agentes infecciosos

Van desde los virus submicroscópicos a las tenias de 1 m de longitud; a medio camino entre ambos extremos se encuentran las rickettsias, bacterias, hongos y protozoos. En el capítulo 8 se comentan los diversos modos por los que los patógenos infecciosos pueden causar lesión.

Reacciones inmunológicas

Aunque el sistema inmunitario defiende el organismo frente a los microbios patógenos, las reacciones inmunitarias pueden

dar lugar también a lesión celular y tisular. Entre los ejemplos figuran las reacciones autoinmunitarias frente a los propios tejidos y reacciones alérgicas frente a sustancias ambientales en individuos genéticamente susceptibles (v. capítulo 4).

Factores genéticos

Los defectos genéticos pueden dar lugar a cambios patológicos tan notables como las malformaciones congénitas asociadas a síndrome de Down o tan sutiles como la sustitución de un único aminoácido en la hemoglobina S, que provoca anemia de células falciformes (v. capítulo 6). Los defectos genéticos pueden causar lesión celular debido a deficiencia de proteínas funcionales, como las enzimas en los errores innatos del metabolismo, o a acumulación de ADN dañado o de proteínas mal plegadas, y ambas desencadenan la muerte celular cuando ya no se puede producir su reparación. Las variaciones genéticas (polimorfismos) contribuyen al desarrollo de muchas enfermedades complejas y pueden influir sobre la susceptibilidad de las células a sufrir lesiones por sustancias químicas y otras agresiones por factores ambientales.

Desequilibrios nutricionales

Incluso en la actual época de riqueza global, las deficiencias nutricionales siguen siendo una causa importante de lesiones celulares. La insuficiencia proteico-calórica en las poblaciones poco favorecidas es uno de los ejemplos más evidentes; las deficiencias de vitaminas concretas no son infrecuentes, ni siquiera en los países desarrollados con un alto nivel de vida (v. capítulo 7). Resulta irónico que los trastornos de la nutrición, más que la ausencia de nutrientes, sean también una causa importante de morbilidad; por ejemplo, la obesidad aumenta de forma importante el riesgo de presentar diabetes mellitus de tipo 2. Además, las dietas ricas en grasas animales se relacionan de forma importante con el desarrollo de aterosclerosis y con una mayor vulnerabilidad frente a muchos trastornos, incluido el cáncer.

Agentes físicos

El traumatismo, las temperaturas extremas, la radiación, las descargas eléctricas y los cambios súbitos en la presión atmosférica tienen efectos muy variados sobre las células (v. capítulo 7).

Envejecimiento

La senescencia celular produce alteraciones en las capacidades de replicación y reparación de las células individuales y de los tejidos. Todos estos cambios dan lugar a una menor capacidad para responder al daño y, en último término, a la muerte de las células y del organismo. Al final de este capítulo se describen los mecanismos implicados en el envejecimiento celular.

MORFOLOGÍA DE LA LESIÓN CELULAR Y TISULAR

Es útil describir las alteraciones básicas que se producen en las células dañadas antes de describir los mecanismos bioquímicos que causan estos cambios. Todos los tipos de estrés y las influencias nocivas ejercen sus efectos primero en el ámbito molecular o bioquímico. *Puede perderse la función celular mucho antes de que se produzca la muerte celular, y los cambios morfológicos de la lesión celular (o muerte) se aprecian mucho después (fig. 1-7).* Por ejemplo, las células miocárdicas pierden su contractilidad después de 1-2 min de isquemia, aunque no mueren hasta que han transcurrido 20-30 min de isquemia. Estos miocitos no parece que hayan muerto hasta pasadas 2-3 h si se observan mediante microscopia electrónica y hasta después de 6-12 h en caso de emplear la microscopia óptica.

Los trastornos celulares de la lesión reversible pueden ser reparados y, si remite el estímulo lesivo, la célula vuelve a la normalidad. La lesión persistente o excesiva, no obstante, da lugar a que las células pasen el nebuloso «punto de no retorno» a una *lesión irreversible y muerte celular*. Siguen sin comprenderse bien los acontecimientos que determinan cuándo la lesión reversible se convierte en irreversible y progresa a la muerte celular. Es evidente la importancia clínica de este tema; si los cambios moleculares y bioquímicos que predicen la muerte celular pudieran ser identificados de forma precisa, sería posible diseñar estrategias para prevenir la transición de la lesión celular reversible a irreversible. Aunque no hay correlatos morfológicos o bioquímicos definitivos de irreversibilidad, *dos fenómenos caracterizan de modo sólido la irreversibilidad: la incapacidad para revertir la disfunción mitocondrial* (ausencia de fosforilación oxidativa y generación de ATP) incluso después de la resolución de la lesión original, y *trastornos profundos en la función de la membrana*. Tal como se ha descrito antes, la lesión de las membranas lisosómicas da lugar a la disolución enzimática de la célula lesionada, que es característica de la necrosis.

Como se ha comentado antes, distintos estímulos lesivos pueden causar la muerte por necrosis o apoptosis (v. fig. 1-6 y tabla 1-1). A continuación, se describe la morfología de las lesiones

celulares reversibles y la necrosis; la figura 1-6, izquierda, ilustra la secuencia de alteraciones morfológicas en estos procesos. La apoptosis presenta muchas características únicas y se describe de forma separada en este mismo capítulo.

Lesión reversible

Los dos fenómenos principales de la lesión celular reversible son la *hinchazón celular* y el *cambio graso*. La hinchazón celular es el resultado del fracaso de las bombas de iones dependientes de energía de la membrana plasmática, lo que lleva a la incapacidad para mantener una homeostasis iónica e hídrica. El cambio graso se produce en la lesión hipóxica y en varias formas de lesión tóxica o metabólica y se manifiesta por el aspecto de vacuolas lipídicas pequeñas o grandes en el citoplasma. En el capítulo 15 se describen los mecanismos del cambio graso.

En algunas situaciones, las agresiones que pueden ocasionar daños inducen alteraciones específicas en los orgánulos celulares, como el retículo endoplásmico (RE). El RE liso participa en el metabolismo de distintas sustancias químicas y las células expuestas a las mismas presentan hipertrofia del RE como respuesta adaptativa que puede determinar importantes secuelas funcionales. Por ejemplo, los barbitúricos son metabolizados en el hígado por el sistema de oxidasas de función mixta del citocromo P-450 presentes en el RE liso. El uso prolongado de estos compuestos determina un estado de tolerancia, con reducción de los efectos del fármaco y necesidad de incrementar cada vez más la dosis. Esta adaptación se debe a un aumento del volumen (hipertrofia) del RE liso de los hepatocitos, con el consiguiente incremento de la actividad de las enzimas P-450. Aunque a menudo se cree que la modificación mediada por P-450 es una «desintoxicación», en realidad muchos compuestos se vuelven *más* peligrosos mediante este proceso; un ejemplo es el tetracloruro de carbono (CCl_4), que se comenta más adelante. Además, entre los productos generados por este metabolismo oxidativo están especies reactivas del oxígeno (ERO), que pueden dañar las células. Las células que se han adaptado ante un fármaco tienen también una mayor capacidad de metabolizar otros compuestos que se manejan en este mismo sistema. Por eso, si un paciente que recibe fenobarbital por una epilepsia toma más alcohol, podría presentar una reducción de la concentración en sangre del anticonvulsivante hasta que los niveles lleguen a ser subterapéuticos debido a una inducción del RE liso en respuesta al alcohol.

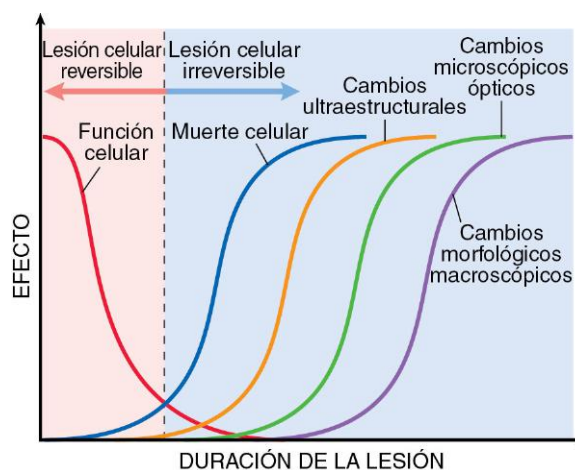


Figura 1-7 Relación entre la función celular, la muerte celular y los cambios morfológicos de la lesión celular. Obsérvese que las células pueden dejar de ser funcionales rápidamente después del comienzo de la lesión, aunque se hallen aún viables, con daño potencialmente reversible; una mayor duración de la lesión puede llevar, a largo plazo, a una lesión irreversible y muerte celular. Obsérvese también que la muerte celular típicamente precede a los cambios morfológicos ultraestructurales, microscópicos ópticos y macroscópicos.

MORFOLOGÍA

La **hinchazón celular** (fig. 1-8, B), la primera manifestación de casi todas las formas de lesión en las células, es una alteración reversible difícil de apreciar al microscopio óptico; puede ser más manifiesta si se considera el órgano en su totalidad. Cuando afecta a muchas células de un órgano, causa cierta palidez (como consecuencia de la compresión de los capilares), y aumento de la turgencia y del peso del órgano. El examen microscópico puede poner de manifiesto unas vacuolas pequeñas y transparentes en el interior del citoplasma; representan segmentos del RE distendidos y pellizcados. Este patrón de lesión no letal se denomina, en ocasiones, **cambio hidrópico** o **degeneración vacuolar**. El **cambio graso** se manifiesta por la aparición de vacuolas lipídicas en el citoplasma. Se encuentra, principalmente, en las células que participan en el metabolismo graso (p. ej., hepatocitos y células miocárdicas) y también es reversible. Asimismo, las células lesionadas pueden mostrar un aumento de la tinción eosinófila, que se vuelve

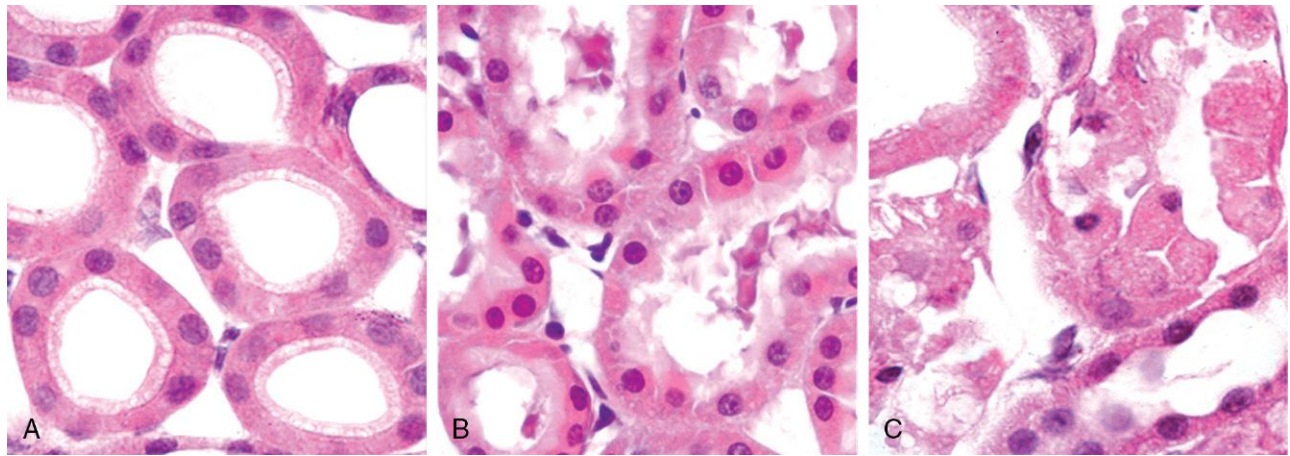


Figura 1-8 Cambios morfológicos en la lesión celular reversible e irreversible (necrosis). **A.** Túbulos renales normales con células epiteliales viables. **B.** Lesión isquémica temprana (reversible) que muestra bullas en la superficie, aumento de la eosinofilia del citoplasma e hinchazón de algunas células. **C.** Lesión necrótica (irreversible) de células epiteliales, con pérdida de núcleos, y fragmentación de células y extravasación de los contenidos.

(Por cortesía de los Drs. Neal Pinckard y M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

mucho más pronunciada con la progresión a la necrosis (descrita más adelante).

Entre los cambios intracelulares asociados a una lesión reversible (v. fig. 1-6) se encuentran los siguientes: 1) alteraciones de la membrana plasmática, como formación de bullas, acortamiento o distorsión de las microvellosidades y pérdida de la tensión en las inserciones intercelulares; 2) cambios en las mitocondrias, como tumefacción y aparición de densidades amorfas ricas en fosfolípidos; 3) dilatación del RE con separación de los ribosomas y disociación de los polisomas, y 4) alteraciones nucleares, con formación de grumos de cromatina. El citoplasma puede albergar masas de fosfolípidos, llamados figuras de mielina, que se producen a partir de las membranas celulares dañadas.

Necrosis

La *necrosis* es el tipo de muerte celular asociada a la pérdida de la integridad de la membrana con extravasación del contenido celular y que culmina en la disolución de las células, sobre todo por la acción degradante de las enzimas sobre las células con lesiones mortales. El contenido que se extravasa de las células suele inducir una reacción local en el huésped, que se llama *inflamación* y que trata de eliminar las células muertas e iniciar el consiguiente proceso de reparación (v. capítulo 2). Las enzimas responsables de la digestión de la célula pueden proceder de los lisosomas de las propias células que están muriendo, así como de los lisosomas de los leucocitos que son reclutados como parte de la reacción inflamatoria frente a las células muertas.

MORFOLOGÍA

La necrosis se caracteriza por cambios en el citoplasma y en el núcleo de las células lesionadas (v. figs. 1-6, izquierda, y 1-8, C).

- **Cambios citoplásmicos.** Las células necróticas presentan una **mayor eosinofilia** (es decir, tinción rosada debida a la eosina —que es la E del colorante hematoxilina-eosina [H-E])—, lo que, en parte, se debe a la mayor unión de este colorante a las proteínas citoplásmicas desnaturalizadas y, en parte, a la pérdida de basofilia que normalmente se debe al ácido ribonucleico (ARN) del citoplasma (la basofilia es la tinción azulada producida por el colorante hematoxilina —que

es la H de «H-E»—). En comparación con las células viables, la célula tiene un aspecto más homogéneo y vidrioso, sobre todo por la pérdida de partículas de glucógeno. Las figuras de mielina son más llamativas en las células necróticas que en las lesiones reversibles. Cuando las enzimas han digerido los orgánulos citoplásmicos, el citoplasma sufre una vacuolización y adopta un aspecto «apolillado». El estudio con microscopía electrónica de las células necróticas se caracteriza por soluciones de continuidad en la membrana plasmática y de los orgánulos, con dilatación marcada de las mitocondrias en las que aparecen unas densidades amorfas grandes, rotura de los lisosomas y figuras de mielina intracitoplásmicas.

- **Cambios nucleares.** Los cambios nucleares pueden adoptar tres patrones distintos, todos secundarios a la rotura del ADN y a la cromatina. La basofilia de la cromatina se puede perder (**cariólisis**), posiblemente por actividad de la desoxirribonucleasa (ADNasa). Un segundo patrón sería la **piconosis**, que se caracteriza por la retracción nuclear con aumento de la basofilia; el ADN se condensa en una masa sólida retraída. En el tercer patrón, la **cariorrexis**, el núcleo picnótico se fragmenta. En 1-2 días, el núcleo de la célula muerta puede desaparecer por completo. El estudio con microscopía electrónica muestra intensos cambios nucleares, que culminan en la disolución del núcleo.
- **Destino de las células necróticas.** Las células necróticas pueden persistir durante un tiempo o ser digeridas por las enzimas y desaparecer. Las células muertas pueden ser sustituidas por figuras de mielina, que son fagocitadas por otras células o degradadas a ácidos grasos. Estos se unen a sales de calcio, lo que puede culminar en la **calcificación** de las células muertas.

Patrones de necrosis tisular

Se describen varios patrones morfológicos distintos de necrosis tisular, que pueden aportar pistas sobre la causa subyacente. Aunque los términos con los que se conocen estos patrones no aluden a los mecanismos de base, se emplean de forma habitual y tanto los patólogos como los clínicos comprenden bien sus implicaciones. La mayoría de estos tipos de necrosis tienen un aspecto macroscópico característico, salvo la necrosis fibrinoide, que solo se detecta en el estudio histológico.

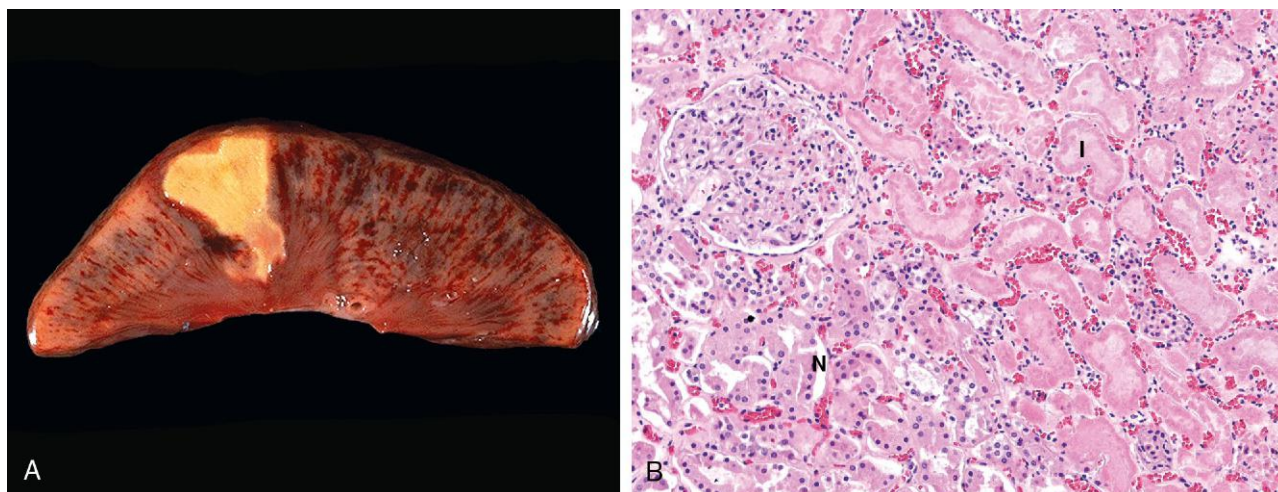


Figura 1-9 Necrosis coagulativa. **A.** Infarto renal cuneiforme (amarillo) con preservación de los contornos. **B.** Vista microscópica del borde del infarto, con células renales normales (N) y necróticas en el infarto (I). Las células necróticas muestran unos contornos preservados con pérdida de núcleos, y se observa un infiltrado inflamatorio (difícil de discernir a este aumento).

MORFOLOGÍA

- La **necrosis coagulativa** es una forma de necrosis en la que se conserva, al menos durante unos días, la arquitectura de base del tejido (fig. 1-9). Los tejidos afectados adoptan una textura firme. Posiblemente la lesión desnaturalice no solo las proteínas estructurales sino también las enzimas, lo que bloquea la proteólisis de las células muertas y, en consecuencia, las células eosinófilas anucleadas pueden persistir durante días o semanas. Se reclutan leucocitos al foco de necrosis, y las células muertas son digeridas por acción de las enzimas lisosómicas de los leucocitos. Posteriormente, los restos celulares son eliminados mediante fagocitosis. La necrosis coagulativa es característica de los **infartos** (áreas de necrosis isquémica) en todos los órganos sólidos, salvo el encéfalo.
- La **necrosis por licuefacción** se describe en las infecciones bacterianas o, en ocasiones, micóticas focales, dado que los microbios estimulan la acumulación de células inflamatorias y las enzimas de los leucocitos digieren («licúan») el tejido. Por motivos que no se conocen con claridad, la muerte por hipoxia de las células del sistema nervioso central suele asociarse a una necrosis por licuefacción (fig. 1-10). Sea cual sea la patogenia, las células muertas son digeridas por completo y el tejido queda transformado en una masa viscosa líquida. Al final, el tejido digerido es eliminado por los fagocitos. Si inicialmente el proceso se asocia a una inflamación aguda, como sucede en las infecciones bacterianas, con frecuencia el material adopta un aspecto cremoso amarillento y se conoce como pus (v. capítulo 2).
- Aunque la **necrosis gangrenosa** no es un patrón definido de muerte celular, este término se sigue empleando en la práctica clínica. Suele referirse a la afectación de un miembro, sobre todo el inferior, por una pérdida de la irrigación, con la consiguiente necrosis por coagulación de múltiples capas de tejido. Cuando se añade una infección bacteriana, la necrosis por coagulación resulta modificada por la acción de la licuefacción de las bacterias y de los leucocitos atraídos (lo que ocasiona el proceso conocido como **gangrena húmeda**).
- La **necrosis caseosa** se produce sobre todo en la infección tuberculosa. El término **caseosa** significa «parecida al queso» y alude al aspecto blanco-amarillento friable de

la zona de necrosis (fig. 1-11). El estudio microscópico del foco necrótico muestra una acumulación de células fragmentadas o lisadas con un aspecto granular rosado amorfo en las tinciones convencionales con H-E. A diferencia de lo que sucede en la necrosis por coagulación, en este caso, la arquitectura del tejido queda totalmente borrada y no se pueden distinguir los límites de las células. La zona de necrosis caseosa suele quedar rodeada por un margen inflamatorio característico, imagen que es típica de un foco de inflamación llamado **granuloma** (v. capítulo 2).

- La **necrosis grasa** es un área focal de destrucción de la grasa, típicamente producida por la liberación de lipasas pancreáticas activadas hacia el interior del páncreas y de la cavidad peritoneal. Este cuadro se asocia a una emergencia abdominal desastrosa llamada pancreatitis aguda (v. capítulo 16). En ella, las enzimas pancreáticas que salen de las células acinares y de los conductos causan la licuefacción de las membranas de las células adiposas en el peritoneo, y las lipasas degradan los ésteres de triglicéridos

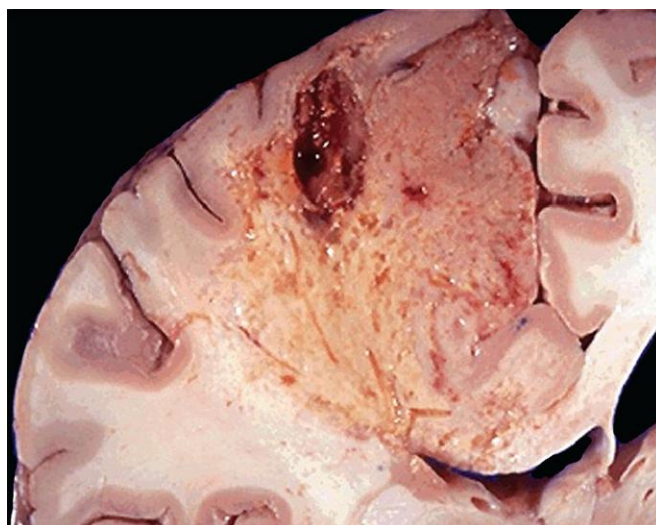


Figura 1-10 Necrosis licuefactiva. Infarto cerebral que muestra disolución del tejido.

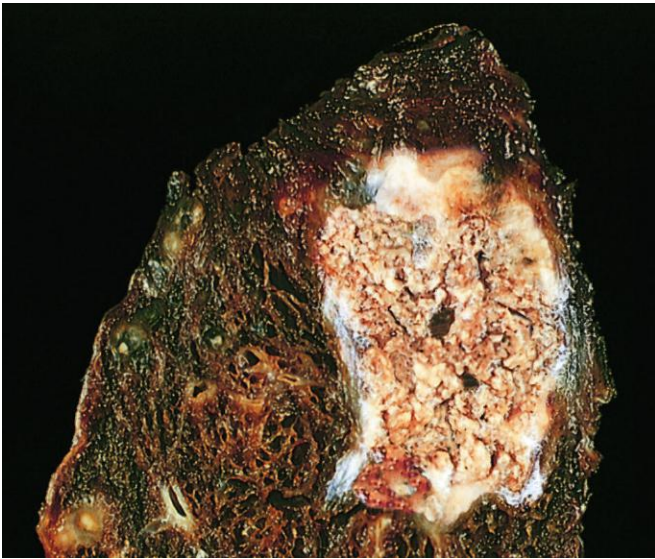


Figura 1-11 Necrosis caseosa. Pulmón tuberculoso con una gran zona de necrosis caseosa que contiene restos blanco-amarillentos parecidos al queso.

contenidos dentro de las células adiposas. Los ácidos grasos liberados se combinan con el calcio para dar lugar a áreas blanquecinas parecidas a la tiza y visibles macroscópicamente (saponificación de la grasa), lo que permite al cirujano y al patólogo identificarlas (fig. 1-12). El estudio histológico de estos focos de necrosis muestra los márgenes en sombra de las células adiposas necróticas con depósitos de calcio basófilos, rodeados por una reacción inflamatoria.

- La **necrosis fibrinoide** es una forma especial de necrosis que se reconoce con microscopia óptica y que se suele encontrar en las reacciones inmunitarias durante las cuales se depositan complejos de antígenos y anticuerpos en las paredes de las arterias. Los inmunocomplejos depositados, junto con la fibrina que sale de los vasos, tienen un aspecto amorfo rosa brillante en los cortes teñidos con H-E, que los patólogos llaman **fibrinoide** (similar a la fibrina) (fig. 1-13). En el capítulo 4 se describen las enfermedades inmunológicas a las que se asocia este tipo de necrosis (p. ej., panarteritis nudosa).

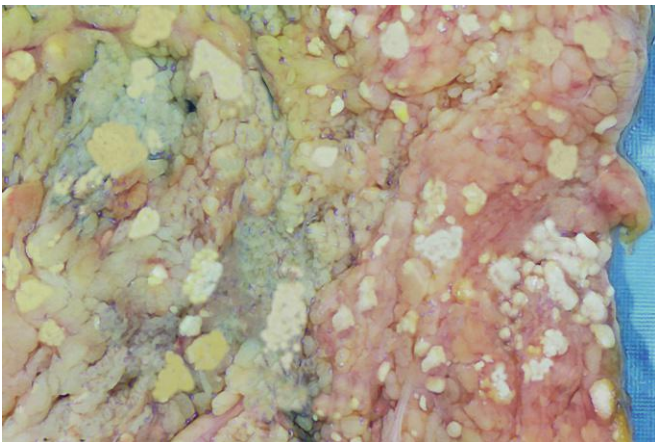


Figura 1-12 Necrosis grasa en la pancreatitis aguda. Las zonas de depósitos de color blanco tiza representan focos de necrosis grasa con formación de jabones de calcio (saponificación) en los sitios de degradación lipídica en el mesenterio.

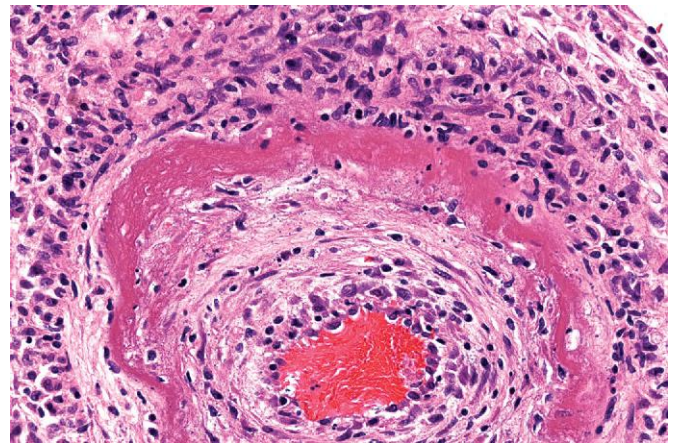


Figura 1-13 Necrosis fibrinoide en una arteria en un paciente con panarteritis nudosa. La pared de la arteria muestra una zona circunferencial de necrosis de color rosa brillante con acumulación de proteínas e inflamación.

La extravasación de proteínas intracelulares a través de la membrana celular dañada y, en último término, a la circulación proporciona un medio para detectar la necrosis específica de un tejido por medio del empleo de muestras de sangre o de suero. El músculo cardíaco, por ejemplo, contiene una isoforma singular de la enzima creatina cinasa y de la proteína contráctil troponina, mientras que el epitelio de las vías biliares hepáticas contiene una isoforma termorresistente de la enzima fosfatasa alcalina, y los hepatocitos contienen transaminasas. La lesión irreversible y la muerte celular en estos tejidos se reflejan en un aumento de las concentraciones séricas de dichas proteínas, la determinación de las cuales se utiliza clínicamente para valorar el daño en estos tejidos.

RESUMEN

Alteraciones morfológicas en las células y tejidos lesionados

- **Daño celular reversible:** tumefacción celular, cambio graso, formación de bullas en la membrana plasmática y pérdida de microvellosidades, tumefacción mitocondrial, dilatación del RE, eosinofilia (por la reducción del ARN citoplásmico)
- **Necrosis:** aumento de la eosinofilia; retracción, fragmentación y disolución del núcleo; rotura de la membrana plasmática y de los orgánulos; abundantes figuras de mielina; extravasación y digestión enzimática del contenido celular
- **Patrones de necrosis tisular:** en distintas situaciones, la necrosis del tejido puede adoptar un patrón específico: coagulativa, por licuefacción, gangrenosa, caseosa, grasa y fibrinoide

MECANISMOS DE LESIÓN CELULAR

Una vez que se han descrito las causas de lesión y necrosis celulares, así como sus correlatos morfológicos y funcionales, a continuación describimos con más detalle la base molecular de la lesión celular para, seguidamente, ilustrar los principios importantes con unos ejemplos seleccionados de tipos comunes de lesión.

Los mecanismos bioquímicos que vinculan cualquier lesión con las manifestaciones celulares y tisulares resultantes son complejos, y están interconectados y entretnejidos con muchas vías metabólicas intracelulares. No obstante, varios principios

generales son relevantes en la mayoría de las formas de lesión celular:

- *La respuesta celular a los estímulos lesivos depende del tipo, de la duración y de la intensidad de la lesión.* Así, unas dosis bajas de toxinas o una breve duración de la isquemia pueden llevar a una lesión celular reversible, mientras que unas dosis de toxinas mayores o unos intervalos isquémicos más prolongados pueden dar lugar a una lesión irreversible y muerte celular.
- *Las consecuencias de un estímulo lesivo dependen del tipo, del estado, de la adaptabilidad y de la composición genética de la célula lesionada.* La misma lesión tiene desenlaces muy diferentes dependiendo del tipo celular; así, el músculo esquelético estriado de la pierna se acomoda a la isquemia completa durante 2-3 h sin lesión irreversible, mientras que el músculo cardíaco muere pasados solo 20-30 min. El estado nutricional (u hormonal) también puede ser importante; claramente, un hepatocito repleto de glucógeno tolera la isquemia mucho mejor que uno que acaba de quemar su última molécula de glucosa. También puede ser importante la diversidad determinada genéticamente en las vías metabólicas. Por ejemplo, cuando se exponen a la misma dosis de una toxina, los individuos que heredan variantes en los genes que codifican el citocromo P-450 pueden catabolizar la toxina a diferentes velocidades, lo que lleva a desenlaces distintos. En la actualidad se llevan a cabo grandes esfuerzos para comprender la función de los polimorfismos genéticos en las respuestas a los fármacos y a toxinas, así como en la susceptibilidad a la enfermedad. El estudio de tales interacciones se denomina farmacogenómica. De hecho, las variaciones genéticas influyen sobre la susceptibilidad a muchas enfermedades complejas y también en la capacidad de responder a distintos tratamientos. La orientación del tratamiento en función de la constitución genética de un individuo concreto es un ejemplo de la «medicina personalizada».
- *La lesión celular se debe a alteraciones funcionales y bioquímicas en uno o más de los componentes celulares esenciales (fig. 1-14).* Las principales dianas y mecanismos bioquímicos de la lesión celular son: 1) las mitocondrias y su capacidad de generar ATP y ERO en condiciones patológicas; 2) las alteraciones en la homeostasis del calcio; 3) las lesiones de las membranas celulares (plasmática y lisosómica), y 4) la lesión del ADN y los errores en el plegamiento de las proteínas.
- *Cualquier lesión puede poner en marcha múltiples alteraciones bioquímicas.* Por eso resulta difícil asignar un mecanismo concreto a una lesión o situación clínica determinada en la que las

lesiones celulares son llamativas. Por ese motivo, puede que los tratamientos orientados a los mecanismos individuales de la lesión celular no resulten eficaces.

Tras esta introducción, a continuación se repasan brevemente los principales mecanismos bioquímicos de la lesión celular.

Depleción de ATP

El ATP, el depósito de energía de la célula, está producido, principalmente, por la fosforilación oxidativa del difosfato de adenosina (ADP) durante la reducción del oxígeno en el sistema de transporte de electrones de las mitocondrias. Además, la vía glucolítica puede generar ATP en ausencia de oxígeno utilizando glucosa derivada de la circulación o de la hidrólisis del glucógeno intracelular. Las principales causas de depleción de ATP son un menor aporte de oxígeno y nutrientes, daño mitocondrial y las acciones de algunas toxinas (p. ej., cianuro). Los tejidos con una mayor capacidad glucolítica (p. ej., hígado) también son capaces de sobrevivir mejor a la pérdida de oxígeno y a la menor fosforilación oxidativa que los tejidos con capacidad limitada para la glucólisis (p. ej., cerebro). Se requiere fosfato de alta energía en forma de ATP para la práctica totalidad de los procesos de síntesis y degradación que ocurren en el interior de la célula, como son el transporte a través de la membrana, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y las reacciones de desacilación-reacilación necesarias para el recambio de fosfolípidos. Se estima que las células de una persona sana queman un total de 50-75 kg de ATP al día.

El agotamiento del ATP determina unos efectos generalizados sobre muchos sistemas celulares críticos (fig. 1-15).

- Se produce una disminución de la actividad de la *bomba de sodio dependiente del ATP de la membrana plasmática*, lo que da lugar a una acumulación intracelular de sodio y a la salida de potasio. La ganancia neta de soluto se acompaña de ganancia isoosmótica de agua, lo que origina una *hinchazón celular* y la dilatación del RE.
- Hay un *aumento compensador en la glucólisis anaerobia* con el fin de mantener las fuentes de energía de la célula. En consecuencia, se consumen rápidamente los depósitos intracelulares de glucógeno y se acumula ácido láctico, lo que lleva a una disminución del pH intracelular y a una menor actividad de muchas enzimas celulares.
- El *fracaso de la bomba de Ca^{2+} dependiente del ATP* lleva a la entrada de Ca^{2+} , con efectos dañinos sobre numerosos componentes celulares, que se describen más adelante.

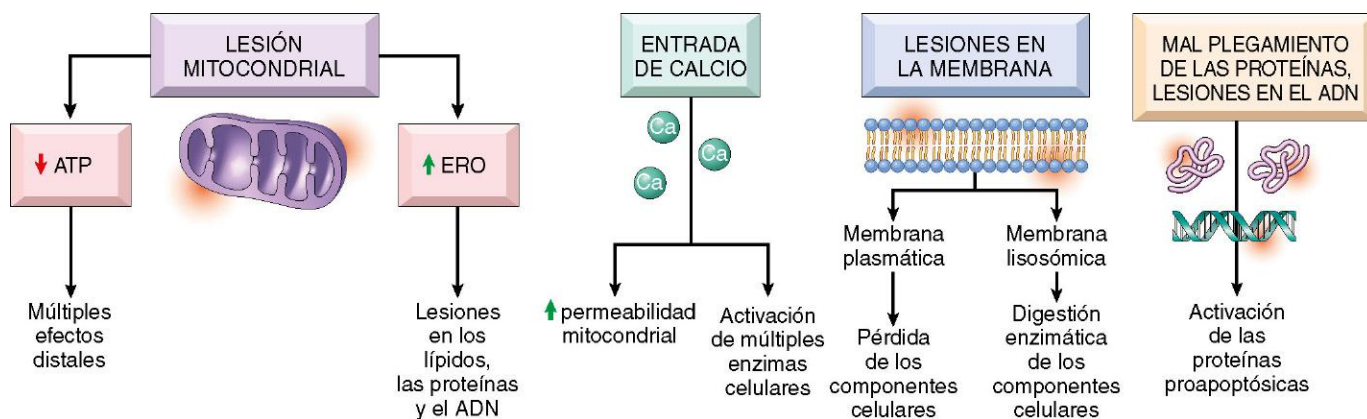


Figura 1-14 Principales mecanismos bioquímicos y localizaciones de las lesiones en el daño celular. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

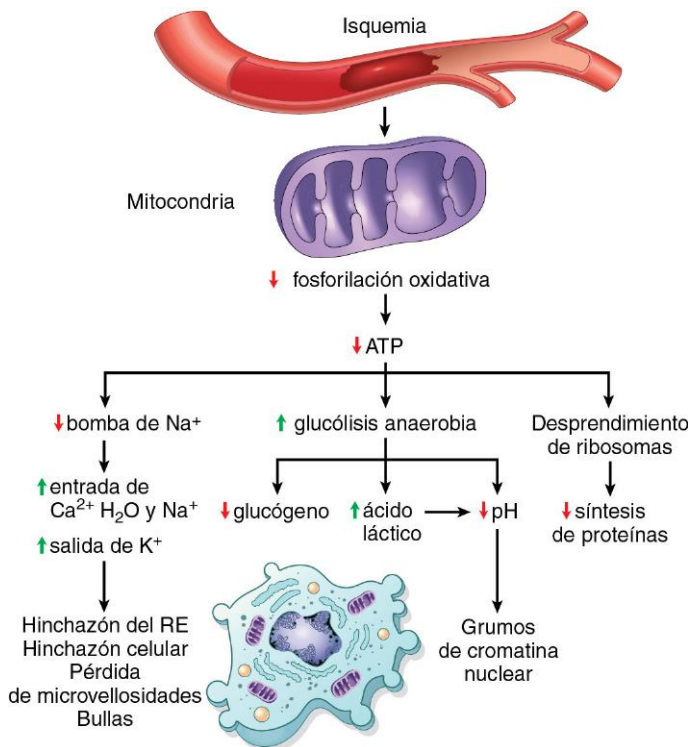


Figura 1-15 Consecuencias funcionales y morfológicas iniciales de la disminución de trifosfato de adenosina (ATP) durante la lesión celular. RE, retículo endoplásmico.

- La depleción de ATP prolongada o empeorada causa una *desestructuración del aparato sintético de proteínas*, que se manifiesta en forma de desprendimiento de los ribosomas del RE rugoso (RER) y de una disociación de polisomas en monosomas, con la consiguiente reducción en la síntesis de proteínas. En último término, se produce un daño irreversible en las membranas mitocondriales y lisosómicas, y la célula sufre necrosis.

Lesión y disfunción mitocondrial

Las mitocondrias pueden considerarse «pequeñas fábricas» que producen la energía que permite mantener la vida, en forma de ATP. Por eso, no resulta sorprendente que sean elementos críticos en las lesiones y la muerte celular (fig. 1-16). Las mitocondrias resultan sensibles a muchos tipos de estímulos lesivos, como la hipoxia, las toxinas químicas y la radiación. Las alteraciones mitocondriales pueden ocasionar varios cambios bioquímicos:

- El fallo de la fosforilación oxidativa condiciona el progresivo agotamiento del ATP, que culmina en la necrosis de la célula, como se describió antes.
- Las alteraciones de la fosforilación oxidativa también condicionan que se formen especies reactivas del oxígeno, con muchos efectos perniciosos, como se describe a continuación.
- El daño mitocondrial se suele asociar a la formación de un canal de alta conductancia en la membrana mitocondrial, llamado poro de transición de permeabilidad mitocondrial. La apertura de este canal determina la pérdida del potencial de membrana mitocondrial y cambios del pH, lo que altera todavía más la fosforilación oxidativa.

- En las mitocondrias también existen distintas proteínas, cuya liberación hacia el citoplasma avisa a las células de la existencia de lesiones internas y activa una vía de apoptosis, según se comenta más adelante.

Aflujo de calcio

La importancia del calcio en la lesión celular quedó demostrada al provocar de forma experimental el agotamiento del calcio extracelular y observar que la muerte celular por hipoxia y exposición a algunas toxinas se retrasaba. Normalmente, transportadores de calcio dependientes de ATP mantienen el calcio libre en el citosol a concentraciones hasta 10.000 veces más bajas que las del calcio extracelular o del intracelular secuestrado en las mitocondrias y el RE. La isquemia y ciertas toxinas causan un aumento de la concentración de calcio citosólico, inicialmente por liberación de Ca²⁺ de los depósitos intracelulares y, posteriormente, como consecuencia de un incremento de la entrada a través de la membrana plasmática. El aumento del Ca²⁺ activa numerosas enzimas, con efectos celulares potencialmente perjudiciales (fig. 1-17). Entre estas enzimas están las fosfolipasas (que causan daño en las membranas), las proteasas (que rompen proteínas de las membranas y citoesqueléticas), las endonucleasas (que son responsables de la fragmentación del ADN y de la cromatina) y las adenosina trifosfatasa (ATPasas; acelerando así la depleción de ATP). El aumento en las concentraciones de Ca²⁺ intracelular da lugar también a la inducción de la apoptosis, mediante la activación directa de caspasas y al aumentar la permeabilidad mitocondrial.

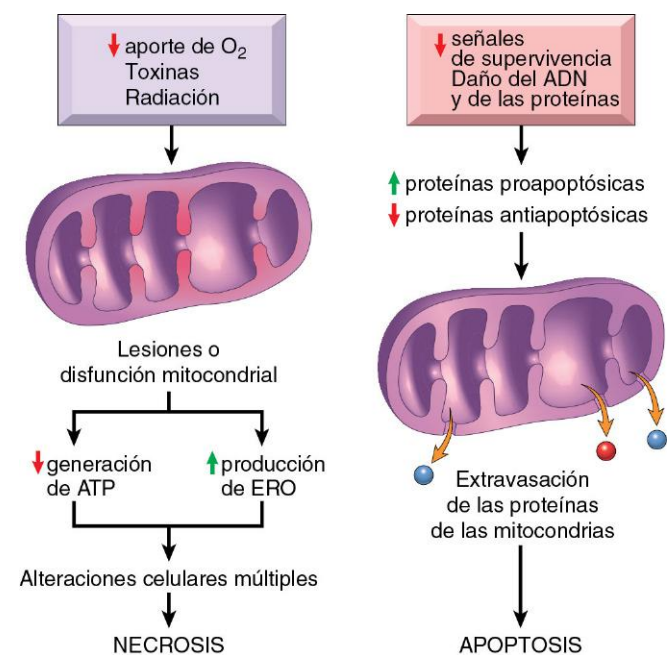


Figura 1-16 Papel de las mitocondrias en las lesiones y en la muerte celular. Las mitocondrias se ven afectadas por diversos estímulos lesivos y sus alteraciones provocan la necrosis o la apoptosis. Esta vía de apoptosis se describe de forma detallada más adelante. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas del oxígeno.

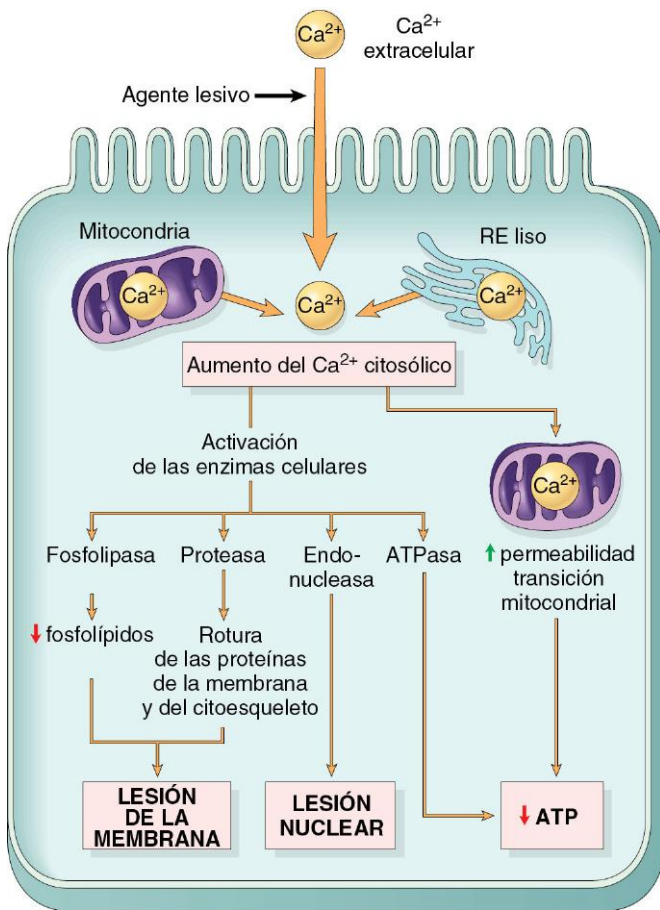


Figura I-17 Fuentes del aumento de calcio citosólico en las lesiones celulares y sus consecuencias. ATP, trifosfato de adenosina; ATPasa, adenosina trifosfatasa.

Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo)

Los radicales libres son especies químicas con un único electrón no apareado en una órbita externa. Tales estados químicos son extraordinariamente inestables y reaccionan fácilmente con sustancias químicas inorgánicas y orgánicas; al ser generados en las células, atacan ávidamente los ácidos nucleicos, así como una variedad de proteínas y de lípidos celulares. Además, los radicales libres dan comienzo a reacciones autocatalíticas; las moléculas que reaccionan con radicales libres son convertidas a su vez en radicales libres, propagando de este modo la cadena de daño.

Las *especies reactivas del oxígeno (ERO)* son un tipo de radical libre derivado del oxígeno cuya función en la lesión celular está bien establecida. La lesión celular en muchas circunstancias implica daño por radicales libres; entre estas situaciones se encuentran la isquemia-reperfusión (descrita más adelante), la lesión por agentes químicos y radiación, la toxicidad por oxígeno y otros gases, el envejecimiento celular, la destrucción microbiana por las células fagocíticas y la lesión celular causada por las células inflamatorias.

Existen distintos tipos de ERO, que se producen a través de dos vías fundamentales (fig. 1-18).

- En condiciones normales, las ERO se producen en pequeña cantidad en todas las células durante las reacciones de oxidación-reducción (redox) que tienen lugar durante la respiración mitocondrial y la producción de energía. En este proceso, el oxígeno molecular es reducido de forma secuencial en las mitocondrias mediante la adición de cuatro electrones para generar agua. Esta reacción es imperfecta y se generan pequeñas cantidades de sustancias intermedias tóxicas muy reactivas, aunque de semivida corta, cuando el oxígeno se reduce de forma parcial. Entre estos intermediarios está el superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de forma espontánea y por la acción de la superóxido dismutasa. El H_2O_2 resulta más estable que el $O_2^{\cdot-}$ y puede atravesar las membranas biológicas. Cuando existen metales, como Fe^{2+} , el H_2O_2 se convierte en el radical hidroxilo muy reactivo $\cdot OH$ mediante la reacción de Fenton.

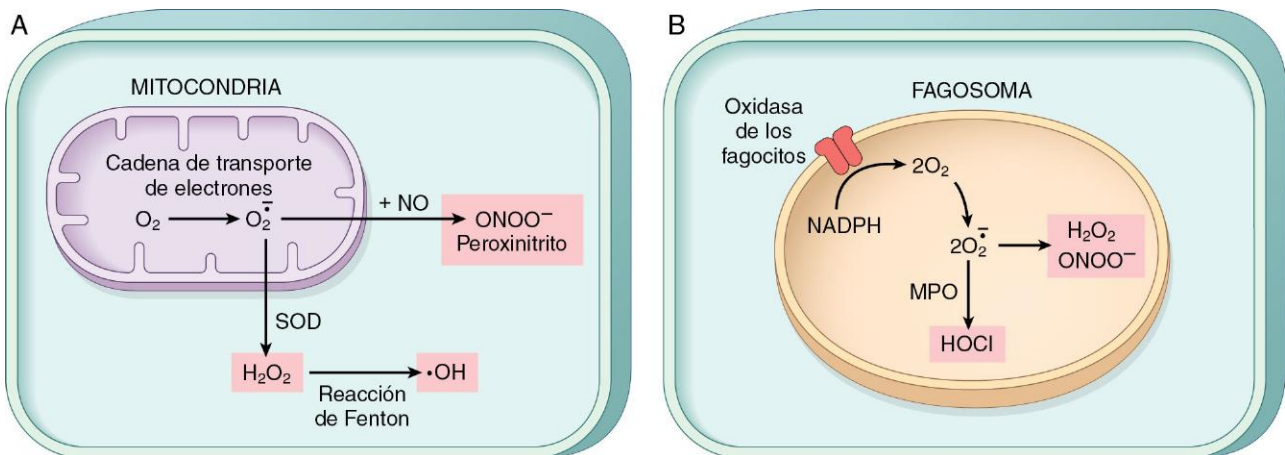


Figura I-18 Vías de producción de especies reactivas del oxígeno (ERO). **A.** En todas las células se genera superóxido ($O_2^{\cdot-}$) durante la respiración mitocondrial por la cadena de transporte de electrones y se puede convertir en H_2O_2 y el radical libre ($\cdot OH$) o en peroxinitrito ($ONOO^-$). **B.** En los leucocitos (sobre todo en los neutrófilos y macrófagos), la enzima oxidasa de los fagocitos de la membrana de los fagosomas genera superóxido, que se puede convertir en otros radicales libres. La mieloperoxidasa (MPO) de los fagosomas también genera hipoclorito a partir de las ERO. NO, óxido nítrico; SOD, superóxido dismutasa.

- Las ERO se producen en los leucocitos fagocíticos, sobre todo neutrófilos y macrófagos, como un arma para la destrucción de los microbios ingeridos y otras sustancias durante la inflamación y la defensa del huésped (v. capítulo 2). Las ERO se generan en los fagosomas y fagolisosomas de los leucocitos a través de un proceso parecido a la respiración mitocondrial y denominado explosión respiratoria (u oxidativa). En este proceso, una enzima de la membrana del fagosoma cataliza la producción de superóxido, que se convierte en H_2O_2 , el cual, a su vez, se convierte en el compuesto hipoclorito (el principal componente de la lejía doméstica), con una gran capacidad de reacción, gracias a la enzima mieloperoxidasa de los leucocitos. La importancia de las ERO en la inflamación se describe en el capítulo 2.
- El óxido nítrico (NO) es otro radical libre reactivo que se produce en los leucocitos y otras células. Puede reaccionar con O_2 y dar lugar a un compuesto muy reactivo, el peroxinitrito, que también está implicado en la lesión celular.

Las lesiones ocasionadas por los radicales libres dependen de la velocidad con que se producen y eliminan (fig. 1-19). Cuando la producción de ERO aumenta o el sistema de eliminación resulta ineficaz, se observa un exceso de estos radicales libres, lo que se traduce en la situación conocida como **estrés oxidativo**.

La producción de radicales libres aumenta en estas circunstancias:

- Absorción de energía radiante (p. ej., luz ultravioleta, rayos X). La radiación ionizante puede hidrolizar el agua a los radicales libres hidroxilo ($\cdot OH$) e hidrógeno ($H\cdot$).
- Metabolismo enzimático de las sustancias químicas exógenas (p. ej., tetracloruro de carbono —v. más adelante—).
- Inflamación, durante la cual los leucocitos elaboran radicales libres (v. capítulo 2).

Las células han desarrollado muchos *mecanismos para eliminar los radicales libres* y, de este modo, reducir al mínimo la lesión. Los radicales libres son inherentemente inestables y se descomponen espontáneamente. También hay varios sistemas enzimáticos y no enzimáticos que contribuyen a la inactivación de las reacciones de los radicales libres (v. fig. 1-19).

- La velocidad de descomposición espontánea se ve significativamente aumentada por la acción de las superóxido dismutasas (SOD), que se encuentran en muchos tipos celulares.
- Las glutatión (GSH) peroxidasas son una familia de enzimas cuya principal función es proteger a las células de las lesiones oxidativas. El miembro más importante de esta familia, la glutatión peroxidasa 1, se encuentra en el citoplasma de todas

las células y cataliza la degradación de H_2O_2 mediante la reacción $2\text{GSH (glutatión)} + H_2O_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2H_2O$. El cociente entre el glutatión intracelular oxidado (GSSG) y reducido (GSH) refleja esta actividad enzimática y la capacidad de la célula de catabolizar los radicales libres.

- La catalasa, presente en los peroxisomas, cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$). Es una de las enzimas más activas conocidas, capaz de la degradación de millones de moléculas de H_2O_2 por segundo.
- Los antioxidantes endógenos y exógenos (vitaminas E, A y C y los β -carotenos) pueden bloquear la formación de radicales libres o eliminarlos una vez formados.

Las ERO provocan lesiones celulares mediante tres reacciones fundamentales (v. fig. 1-19):

- **Peroxidación lipídica de las membranas.** Los enlaces dobles en los lípidos poliinsaturados de la membrana son vulnerables al ataque por los radicales libres derivados del oxígeno. Las interacciones de los radicales con los lípidos producen peroxidaciones, que son inestables y reactivas, y, a continuación, tiene lugar una reacción autocatalítica en cadena.
- **Enlaces y otros cambios entre proteínas.** Los radicales libres promueven los enlaces cruzados de las proteínas por mediación de sulfhidrilos, lo que da lugar a un aumento de la degradación o de pérdida de la actividad enzimática. Las reacciones de los radicales libres pueden también causar de modo directo fragmentación de polipéptidos.
- **Fragmentación del ADN.** Las reacciones de los radicales libres con la timina en el ADN nuclear y mitocondrial producen roturas en las cadenas sencillas. Se ha implicado este daño del ADN en la muerte, el envejecimiento y la transformación maligna de las células.

Las ERO, además de estar implicadas en la lesión celular y en la destrucción microbiana, participan en concentraciones bajas en numerosas vías de transmisión de señales en las células y, por tanto, en muchas reacciones fisiológicas. Así, estas moléculas se producen en condiciones normales y, para evitar sus efectos lesivos, sus concentraciones intracelulares se encuentran reguladas de forma muy estrecha en las células sanas.

Defectos en la permeabilidad de la membrana

El incremento de la permeabilidad de la membrana que conduce, en último término, a una lesión franca de la misma es un

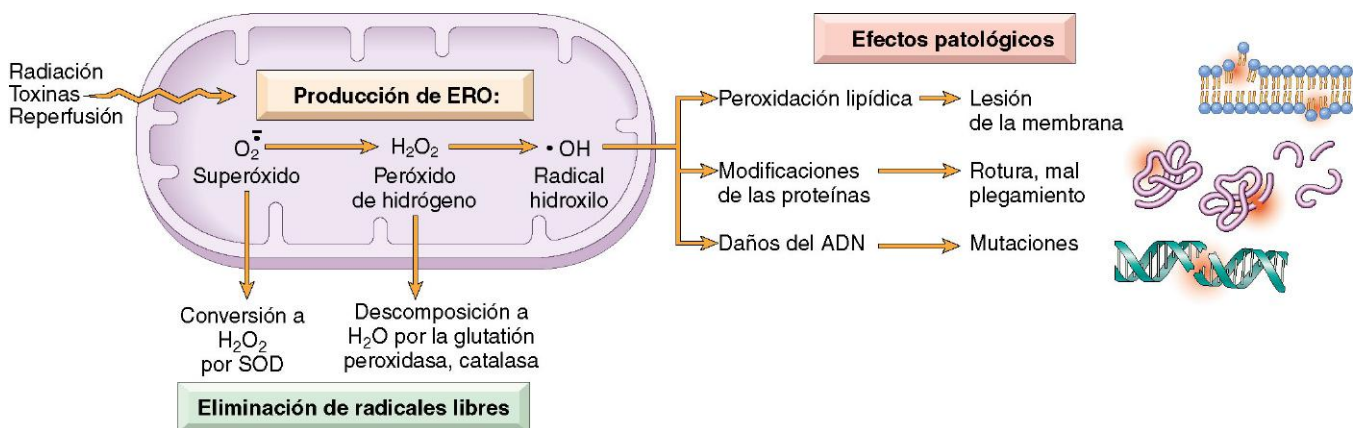


Figura 1-19 Generación, eliminación y papel de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en las lesiones celulares. La producción de ERO aumenta por muchos estímulos lesivos. Estos radicales libres son eliminados por desintegración espontánea o gracias a sistemas enzimáticos especializados. Una producción excesiva o una eliminación inadecuada permiten que las células acumulen estos radicales libres, lo que puede dañar los lípidos (por peroxidación), las proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN), y ocasionar lesiones celulares.

rasgo constante en la mayoría de las formas de lesión celular que acaban ocasionando necrosis. La membrana plasmática puede resultar dañada por isquemia, diversas toxinas microbianas, componentes líticos del complemento y una variedad de agentes físicos y químicos. Varios mecanismos bioquímicos pueden contribuir al daño en la membrana (fig. 1-20):

- **Disminución de la síntesis de fosfolípidos.** La producción de fosfolípidos en las células puede verse reducida cuando se produce una reducción de las concentraciones de ATP, lo que lleva a una disminución de las actividades enzimáticas dependientes de energía. La menor síntesis de fosfolípidos puede afectar a todas las membranas celulares, incluidas las propias mitocondrias, exacerbando así la pérdida de ATP.
- **Aumento de la degradación de fosfolípidos.** La lesión celular intensa se asocia a un incremento de la degradación de los fosfolípidos de la membrana debido, probablemente, a la activación de fosfolipasas endógenas por un aumento de las concentraciones de Ca^{2+} citosólico.
- **ERO.** Los radicales libres del oxígeno causan lesión en las membranas celulares por peroxidación de lípidos, como se ha descrito antes.
- **Alteraciones del citoesqueleto.** Los filamentos del citoesqueleto se comportan como anclajes que conectan la membrana plasmática con el interior de la célula y realizan muchas funciones orientadas a mantener la arquitectura, la motilidad y la transmisión de señales normales en las células. La activación de las proteasas gracias al incremento del calcio citosólico puede ocasionar daños en los elementos del citoesqueleto, con la consiguiente lesión de la membrana.
- **Productos de la degradación de los lípidos.** Comprenden ácidos grasos libres no esterificados, acilcarnitina y lisofosfolípidos, productos catabólicos que se sabe que se acumulan en las células lesionadas debido a la degradación de los fosfolípidos. Tienen un efecto detergente sobre las membranas. También se insertan en el interior de la bicapa lipídica de la membrana o se intercambian con fosfolípidos de la membrana, pudiendo producir cambios en la permeabilidad y alteraciones electrofisiológicas.

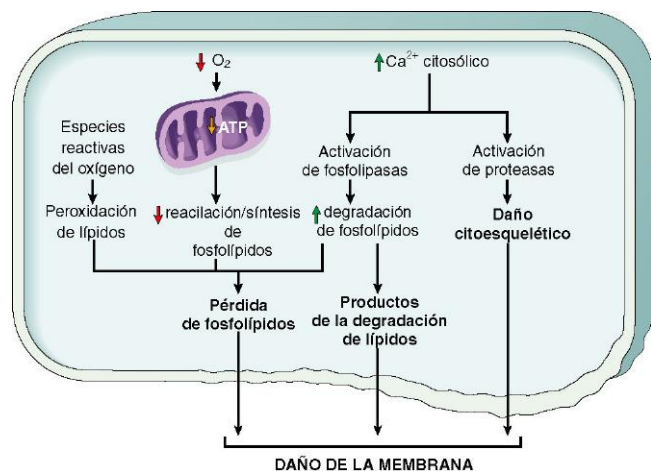


Figura 1-20 Mecanismos del daño de la membrana en la lesión celular. La disminución de O_2 y el aumento del Ca^{2+} citosólico se observan típicamente en la isquemia, pero pueden acompañar a otras formas de lesión celular. Las especies reactivas del oxígeno, que con frecuencia se producen en la reperfusión de los tejidos isquémicos, también causan daño en la membrana (no se muestra).

Las zonas de la membrana donde se produce el daño más importante durante la lesión celular son la membrana mitocondrial, la membrana plasmática y las membranas de los lisosomas.

- **Daño en la membrana mitocondrial.** Tal como se ha descrito antes, el daño en las membranas mitocondriales da lugar a una menor producción de ATP, que culmina en necrosis.
- **Daño en la membrana plasmática.** El daño en la membrana plasmática lleva a la pérdida del equilibrio osmótico y al aflujo de líquidos e iones, así como a la pérdida de los contenidos celulares. Asimismo, en las células puede producirse una extravasación de metabolitos, que son vitales para la reconstitución de ATP, con lo que disminuyen aún más los depósitos de energía.
- **La lesión de las membranas lisosómicas** da lugar a la extravasación de las enzimas al citoplasma y a la activación de las hidrolasas ácidas en el pH ácido intracelular de la célula lesionada (p. ej., isquémica). Los lisosomas contienen RNasas, DNasas, proteasas, glucosidasas y otras enzimas. La activación de estas enzimas lleva a la digestión enzimática de los componentes celulares y las células mueren por necrosis.

Daño en el ADN y en las proteínas

Las células tienen mecanismos que reparan el daño en el ADN, pero si este es demasiado intenso como para ser corregido (p. ej., después de una lesión por radiación o estrés oxidativo) la célula inicia su programa de suicidio y muere por apoptosis. Se desencadena una reacción similar por unas proteínas plegadas incorrectamente, que puede ser el resultado de mutaciones hereditarias o de desencadenantes externos, como radicales libres. Dado que estos mecanismos de lesión celular típicamente causan apoptosis, se describen más adelante en este capítulo.

RESUMEN

Mecanismos de la lesión celular

- **Depleción de ATP:** fracaso de las funciones dependientes de energía → lesión reversible → necrosis
- **Daño mitocondrial:** depleción de ATP → fracaso de las funciones celulares dependientes de energía → en último término, necrosis; en algunas condiciones, extravasación de las proteínas, lo que causa apoptosis
- **Aflujo de calcio:** activación de enzimas que dañan los componentes celulares y pueden también desencadenar la apoptosis
- **Acumulación de especies reactivas del oxígeno:** modificación covalente de las proteínas, de los lípidos y de los ácidos nucleicos celulares
- **Aumento de la permeabilidad de las membranas celulares:** puede afectar a la membrana plasmática, a las membranas lisosómicas, a las membranas mitocondriales; suele culminar en necrosis
- **Acumulación de ADN dañado y de proteínas mal plegadas:** desencadena apoptosis.

CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS: EJEMPLOS DE LESIÓN CELULAR Y DE NECROSIS

Para ilustrar la evolución y los mecanismos bioquímicos de la lesión celular, concluimos con algunos ejemplos de lesión celular reversible y de necrosis observados comúnmente.

Lesión isquémica e hipóxica

La isquemia, o reducción del flujo de sangre hacia un tejido, es una causa frecuente de lesión celular aguda en las enfermedades humanas. A diferencia de lo que sucede en la hipoxia, proceso durante el cual la generación de energía mediante glucólisis anaerobia se mantiene (aunque con menos eficiencia que por las vías oxidativas), en la isquemia se produce una reducción del riego, con el consiguiente compromiso en el aporte de los sustratos para la glucólisis. Por eso, también se interrumpe la generación de energía por vías anaerobias en los tejidos isquémicos cuando se agotan los posibles sustratos o cuando se inhibe la glucólisis por acumulación de los metabolitos que deberían ser eliminados por el flujo en condiciones normales. Por este motivo, *la isquemia ocasiona lesiones en los tejidos con mayor rapidez y gravedad que la hipoxia*. Las principales alteraciones celulares en las células a las que falta el oxígeno son una reducción de la síntesis de ATP, lesiones mitocondriales y acumulación de ERO, con las correspondientes consecuencias.

La más importante anomalía bioquímica en las células hipóxicas que lleva a lesión celular es una menor generación intracelular de ATP, como consecuencia de un menor aporte de oxígeno. Como se describió antes, la pérdida de ATP lleva al fracaso de muchos sistemas celulares dependientes de energía, entre los que se encuentran los siguientes: 1) las bombas iónicas (que lleva a la hinchazón celular y entrada de Ca^{2+} , con sus consecuencias perjudiciales); 2) agotamiento de los depósitos de glucógeno, con acumulación de ácido láctico, lo que disminuye el pH intracelular, y 3) reducción en la síntesis de proteínas.

Las consecuencias funcionales pueden ser graves en este estadio. Por ejemplo, el músculo cardíaco cesa de contraerse a los 60 s de oclusión coronaria. Si continúa la hipoxia, el empeoramiento de la disminución de ATP causa un mayor deterioro, con pérdida de las microvellosidades y formación de «bullas» (v. fig. 1-6). En este momento, la totalidad de la célula y de sus orgánulos (mitocondrias, RE) se hallan marcadamente hinchados, con aumento en las concentraciones de agua, sodio y cloruro, y con una menor concentración de potasio. Si se recupera el oxígeno, todos estos trastornos son reversibles y, en el caso del miocardio, reaparece la capacidad contráctil.

En caso de que la isquemia persista, se produce, a continuación, una lesión irreversible y necrosis. La lesión irreversible se asocia a una intensa hinchazón de las mitocondrias, daño extenso en las membranas plasmáticas e hinchazón de los lisosomas. Pueden tener lugar una acumulación de ERO en las células y un aflujo masivo de calcio al interior celular. La muerte se produce, principalmente, por necrosis, pero también puede contribuir a ella la apoptosis; la vía apoptótica probablemente se active por liberación de moléculas proapoptóticas a partir de las mitocondrias con extravasaciones. Los componentes celulares se degradan progresivamente y se produce una extravasación generalizada de las enzimas celulares al espacio extracelular. Por último, las células muertas pueden llegar a ser sustituidas por grandes masas compuestas de fosfolípidos en forma de figuras de mielina. Estas son después fagocitadas por los leucocitos o degradadas aún más a ácidos grasos, que pueden llegarse a calcificar.

Lesión por isquemia-reperusión

Cuando las células sufren lesiones reversibles, la recuperación del flujo puede permitir su recuperación. Sin embargo, en algunas circunstancias, esta recuperación del flujo hacia los tejidos isquémicos pero viables condiciona la muerte paradójica de las células que no presentaban lesiones irreversibles. Este fenómeno, que se denomina *lesión por isquemia-reperusión*, es importante clínicamente y puede contribuir de un modo significativo

a las lesiones tisulares durante la isquemia miocárdica y cerebral.

Varios mecanismos pueden provocar la exacerbación de la lesión celular como consecuencia de la reperusión en los tejidos isquémicos:

- Puede iniciarse un nuevo daño durante la reoxigenación por aumento de la generación de ERO a partir de las células parenquimatosas y endoteliales, y de los leucocitos infiltrantes. Cuando aumenta el aporte de oxígeno, puede haber un incremento correspondiente en la producción de ERO, especialmente porque el daño mitocondrial lleva a una reducción incompleta del oxígeno y por la acción de las oxidasas de los leucocitos, células endoteliales o células parenquimatosas. Los mecanismos de defensa celular antioxidante también pueden hallarse comprometidos por isquemia, favoreciendo así la acumulación de radicales libres.
- La lesión isquémica se asocia a *inflamación*, que puede aumentar con la reperusión debido a una mayor afluencia de leucocitos y proteínas plasmáticas. Los productos de los leucocitos activados pueden causar una mayor lesión tisular (v. capítulo 2). La activación del sistema del complemento puede contribuir también a la lesión por isquemia-reperusión. Las proteínas del complemento se pueden unir en los tejidos lesionados o unirse a anticuerpos que se depositan en los mismos, y la consiguiente activación del complemento genera productos intermedios que agravan la lesión celular y la inflamación.

Lesión química (tóxica)

Las sustancias químicas inducen la lesión celular por uno de dos mecanismos generales:

- Algunos productos químicos actúan directamente combinándose con un componente molecular o un orgánulo celular crítico. Por ejemplo, en la intoxicación por cloruro de mercurio (como puede ocurrir en los casos de ingestión de marisco contaminado) (v. capítulo 7), el mercurio se une a los grupos sulfhidrilo de diversas proteínas de la membrana celular inhibiendo el transporte dependiente de ATP y aumentando la permeabilidad de la membrana. Muchos agentes quimioterápicos antineoplásicos inducen también daño celular por efectos citotóxicos directos. En tales casos, *el mayor daño es el sufrido por las células que utilizan, absorben, excretan o concentran el compuesto*.
- Otras muchas sustancias químicas que intrínsecamente no son biológicamente activas han de ser convertidas primero a metabolitos tóxicos reactivos, que, a continuación, actúan sobre las células diana. Esta modificación suele ser llevada a cabo por las oxidasas de función mixta P-450 en el RE liso del hígado y de otros órganos. Aunque los metabolitos podrían causar daño en la membrana y lesión celular por unirse de modo covalente directo a las proteínas y a los lípidos, el mecanismo de lesión celular más importante implica la formación de radicales libres. El *tetracloruro de carbono* (CCl_4) —utilizado ampliamente en la industria de la limpieza en seco pero prohibido en la actualidad— y el analgésico *paracetamol* pertenecen a esta categoría. El efecto del CCl_4 sigue siendo ilustrativo del mecanismo de la lesión por sustancias químicas. El CCl_4 es convertido al radical libre tóxico $\text{CCl}_3\cdot$, principalmente en el hígado. Los radicales libres causan peroxidación autocatalítica de los fosfolípidos de la membrana, con una rápida degradación del RE. Antes de que transcurran 30 min tras la exposición al CCl_4 , tiene lugar una disminución en la síntesis proteica hepática de las enzimas y de las proteínas plasmáticas; en 2 h se produce una hinchazón del RE liso y la disociación de los ribosomas en el mismo. Asimismo, hay una reducción en la exportación de lípidos desde los hepatocitos, como consecuencia de su incapacidad

para sintetizar apoproteína con el fin de formar complejos con triglicéridos y facilitar, de este modo, la secreción de lipoproteínas; el resultado es el «hígado graso» de la intoxicación por CCl_4 . A continuación, se produce una lesión mitocondrial y, posteriormente, los depósitos de ATP disminuidos dan lugar a un transporte iónico defectuoso y a la progresiva hinchazón celular; las membranas celulares son dañadas aún más por los aldehídos grasos producidos por la peroxidación de lípidos en el RE. El resultado final puede ser un aflujo de calcio y, en último término, la muerte celular.

APOPTOSIS

La apoptosis es una vía de muerte celular en la que las células activan enzimas capaces de degradar el ADN de la propia célula, así como las proteínas nucleares y citoplásmicas. A continuación, se desprenden los fragmentos de las células apoptóticas, lo que da lugar al aspecto que es responsable del nombre (*apoptosis*, «saltarse»). La membrana plasmática de la célula apoptótica permanece intacta, pero la membrana se ve modificada de tal modo que la célula y sus fragmentos se convierten en dianas llamativas para los fagocitos. La célula muerta es eliminada rápidamente antes de que sus componentes se hayan liberado y, por tanto, la célula muerta por esta vía no desencadena una reacción inflamatoria en el huésped. Así, la apoptosis difiere de la necrosis, que se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana, la digestión enzimática de las células, la extravasación de los contenidos celulares y, frecuentemente, la reacción de huésped (v. fig. 1-6 y tabla 1-1). Sin embargo, la apoptosis y la necrosis coexisten en ocasiones, y la apoptosis inducida por algunos estímulos patológicos puede progresar a necrosis.

Causas de apoptosis

La apoptosis se produce en muchas situaciones normales y sirve para eliminar células potencialmente dañinas y otras que han sobrevivido a su utilidad. Asimismo, es un acontecimiento patológico cuando las células son dañadas más allá de una posible reparación, sobre todo cuando el daño afecta al ADN o a las proteínas de la célula; en estas situaciones, la célula dañada irremediablemente es eliminada.

Apoptosis en situaciones fisiológicas

La muerte por apoptosis es un fenómeno normal que sirve para eliminar las células que ya no son necesarias y para mantener una cifra constante de diversas poblaciones celulares en los tejidos. Es importante en las siguientes situaciones:

- *Destrucción programada de las células durante la embriogenia.* El desarrollo normal se asocia a la muerte de algunas células, con aparición de células y tejidos nuevos. Inicialmente, el término *muerte celular programada* se acuñó para aludir a esta muerte de células específicas en un momento concreto durante el desarrollo de un organismo. Apoptosis es un término genérico para aludir a este patrón de muerte celular, independientemente del contexto, aunque con frecuencia se emplea como sinónimo de muerte celular programada.
- *La involución de los tejidos dependientes de hormonas con la privación hormonal,* tal como sucede en la degradación de las células endometriales durante el ciclo menstrual, y la regresión de la mama en la lactancia después del destete.
- *La pérdida celular en las poblaciones celulares en proliferación,* como en los epitelios de las criptas intestinales, con el fin de mantener una cifra constante.
- *Muerte de células que han cumplido su finalidad útil,* como los neutrófilos en una respuesta inflamatoria aguda y los

linfocitos al final de la respuesta inmunitaria. En estas situaciones, las células sufren apoptosis porque se ven privadas de las señales de supervivencia necesarias, como los factores de crecimiento.

- *Eliminación de linfocitos autorreactivos potencialmente dañinos,* antes o después de haber completado su maduración, con el fin de prevenir reacciones frente a los propios tejidos (v. capítulo 4).
- *Muerte celular inducida por los linfocitos T citotóxicos,* mecanismo de defensa frente a virus y tumores que sirve para destruir y eliminar células infectadas por virus y neoplásicas (v. capítulo 4).

Apoptosis en situaciones patológicas

La apoptosis elimina las células que se hallan genéticamente alteradas o lesionadas sin posibilidad de reparación sin desencadenar una reacción intensa en el huésped, manteniendo así el daño lo más contenido posible. La muerte por apoptosis es responsable de la pérdida de células en varios estados patológicos:

- *Daño en el ADN.* La radiación, los fármacos citotóxicos anticancerosos, las temperaturas extremas e, incluso, la hipoxia pueden dañar el ADN, ya sea directamente o mediante la producción de radicales libres. Si los mecanismos de reparación no pueden hacer frente a la lesión, la célula desencadena mecanismos intrínsecos que inducen la apoptosis. En estas situaciones, la eliminación de la célula puede ser una mejor alternativa que arriesgarse a que se produzcan mutaciones en el ADN dañado, que pueden progresar a una transformación maligna. Estos estímulos lesivos causan apoptosis si el daño es leve, pero dosis mayores del mismo estímulo dan lugar a la muerte celular por necrosis. La inducción de apoptosis de las células cancerosas es el efecto deseado de los agentes quimioterápicos, muchos de los cuales actúan dañando el ADN.
- *Acumulación de proteínas mal plegadas.* Pueden surgir proteínas plegadas incorrectamente debido a mutaciones en los genes codificadores de estas proteínas o por factores extrínsecos, como el daño causado por radicales libres. Una acumulación excesiva de estas proteínas en el RE lleva a una afección denominada *estrés del RE*, que culmina en la muerte apoptótica de las células.
- *Lesión celular en ciertas infecciones,* sobre todo en las infecciones víricas, en las que la pérdida de células infectadas se debe, en gran parte, a muerte apoptótica que puede ser inducida por el virus (como en las infecciones por adenovirus y por el virus de la inmunodeficiencia humana) o por una respuesta inmunitaria del huésped (como en la hepatitis vírica).
- *Atrofia patológica en órganos parenquimatosos después de la obstrucción de conductos,* como sucede en el páncreas, la glándula parótida y el riñón.

MORFOLOGÍA

En las secciones tisulares teñidas por H-E, los núcleos muestran diversos estadios de condensación y agregación de la cromatina y, en último término, cariorrexis (fig. 1-21); a nivel molecular, este hecho se ve reflejado en la fragmentación del ADN en piezas del tamaño de los nucleosomas. Las células se retraen rápidamente, forman brotes citoplásmicos y se fragmentan en **cuerpos apoptóticos** compuestos de vesículas de citosol y orgánulos delimitados por membrana (v. fig. 1-6). Dado que estos fragmentos son rápidamente expulsados y fagocitados sin desencadenar una respuesta inflamatoria, una apoptosis sustancial puede ser histológicamente indetectable.

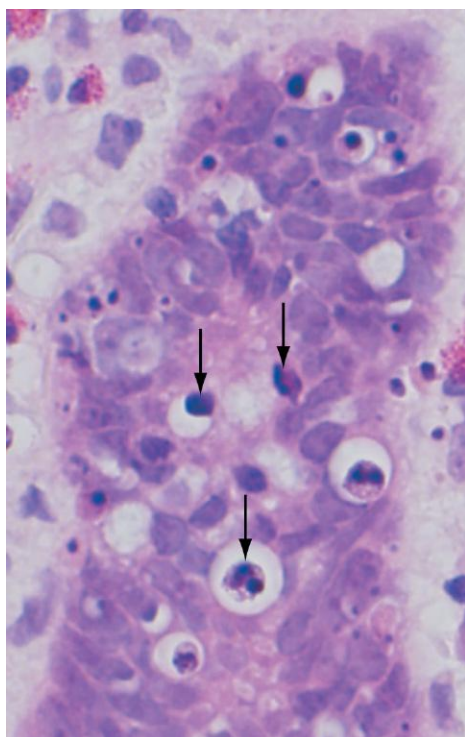


Figura 1-21 Aspecto morfológico de unas células apoptóticas. Se muestran células apoptóticas (algunas se marcan con una flecha) en una cripta normal del epitelio del colon (es frecuente que el régimen de preparación para la colonoscopia induzca la apoptosis de las células epiteliales, lo que explica la gran cantidad de células muertas en el tejido normal). Obsérvense los núcleos fragmentados de cromatina condensada y los cuerpos celulares retraídos, en algunos de los cuales se reconoce cómo se sueltan trozos.

(Por cortesía del Dr. Sanjay Kakar, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, Calif.)

Mecanismos de la apoptosis

El acontecimiento fundamental en la apoptosis es la activación de las enzimas conocidas como *caspasas* (denominadas así porque son proteasas de cisteína que cortan proteínas por los residuos de aspártico). La activación de las caspasas depende de un equilibrio muy bien ajustado entre las vías moleculares proapoptóticas y antiapoptóticas. Convergen dos vías distintas en la activación de las caspasas: la *vía mitocondrial* y la *vía de los receptores de muerte* (fig. 1-22). Aunque estas vías pueden interactuar, son inducidas, generalmente, bajo diferentes condiciones, afectan a distintas moléculas y desempeñan diversas funciones en la fisiología y en la enfermedad.

Vía mitocondrial (intrínseca) de la apoptosis

Las mitocondrias contienen varias proteínas capaces de inducir la apoptosis; entre ellas están el citocromo c y otras proteínas que neutralizan los inhibidores endógenos de la apoptosis. La elección entre la supervivencia o la muerte celular viene determinada por la permeabilidad de las mitocondrias, que se controla gracias a una familia de más de 20 proteínas, cuyo prototipo es Bcl-2 (fig. 1-23). Cuando las células son privadas de los factores de crecimiento u otras señales de supervivencia, o se exponen a sustancias que provocan daños en el ADN, o acumulan una cantidad inaceptable de proteínas mal plegadas, se activan una serie de sensores. Estos forman parte de la familia de Bcl-2 denominada «proteínas BH3» (porque solo

contienen el tercero de los dominios conservados múltiples de la familia de Bcl-2). Estas proteínas activan, a su vez, a dos miembros proapoptóticos de la familia, llamados Bax y Bak, que forman dímeros, se insertan en la membrana mitocondrial y forman canales a través de los cuales se produce la salida del citocromo c y otras proteínas mitocondriales hacia el citosol. Estos sensores inhiben también las moléculas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-x_L (v. más adelante), aumentando, de este modo, la extravasación de las proteínas mitocondriales. El citocromo c, junto con otros cofactores, activa la caspasa 9. Otras proteínas que salen de las mitocondrias bloquean las actividades de los antagonistas de las caspasas, que funcionan como inhibidores fisiológicos de la apoptosis. El resultado neto es la activación de la cascada de las caspasas, que culmina en la fragmentación del núcleo. Por el contrario, cuando las células se exponen a factores de crecimiento y otras señales de supervivencia, sintetizan miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2, entre los que destacan dos: el propio Bcl-2 y Bcl-x_L. Estas proteínas son antagonistas de Bax y Bak, y limitan la salida de las proteínas proapoptóticas mitocondriales. Las células que están privadas de factores de crecimiento no solo activan las moléculas Bax y Bak proapoptóticas, sino que también tienen unas concentraciones de Bcl-2 y Bcl-x_L reducidas, lo que inclina la balanza todavía más hacia la muerte. La vía mitocondrial parece responsable de la apoptosis en la mayor parte de las situaciones, como se comenta más adelante.

Vía de los receptores de muerte (extrínseca) de la apoptosis

Muchas células expresan moléculas de superficie, llamadas receptores de muerte, que desencadenan la apoptosis. La mayoría de estas son miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), en cuyas regiones citoplásmicas contienen un «dominio de muerte» conservado, así denominado porque media en la interacción con otras proteínas. Los receptores de muerte proapoptóticos son el receptor de tipo I para TNF y Fas (CD95). Fas-ligando (FasL) es una proteína de membrana expresada principalmente en los linfocitos T activados. Cuando estos linfocitos T reconocen dianas que expresan Fas, las moléculas Fas se entrecruzan por FasL, y se unen a proteínas adaptadoras, que a su vez se unen a la caspasa 8. En muchos tipos celulares, la caspasa 8 puede cortar y activar un miembro proapoptótico de la familia Bcl-2 denominado Bid, alimentando así la vía mitocondrial. La activación combinada de ambas vías asesta un golpe letal a la célula. Las proteínas celulares, en especial una antagonista de las caspasas denominada FLIP, bloquean la activación de las caspasas en fases posteriores de los receptores de muerte. Es interesante señalar que algunos virus producen homólogos de FLIP, y se ha sugerido que este es un mecanismo utilizado por los virus para mantener vivas las células infectadas. La vía de los receptores de muerte está implicada en la eliminación de los linfocitos autorreactivos y en la destrucción de las células diana por algunos linfocitos T citotóxicos.

Activación y función de las caspasas

Las vías mitocondrial y de receptores de muerte determinan la activación de las *caspasas iniciadoras*, en concreto de las caspasas 9 y 8. Se producen las formas activas de estas enzimas, que a su vez degradan y activan otra serie de caspasas, llamadas *caspasas ejecutoras*. Estas caspasas activadas se encargan de la degradación de numerosas dianas, lo que culmina en la activación de nucleasas que degradan el ADN y las nucleoproteínas. Las caspasas degradan también componentes de la matriz nuclear y el citoesqueleto, con la consiguiente fragmentación celular.

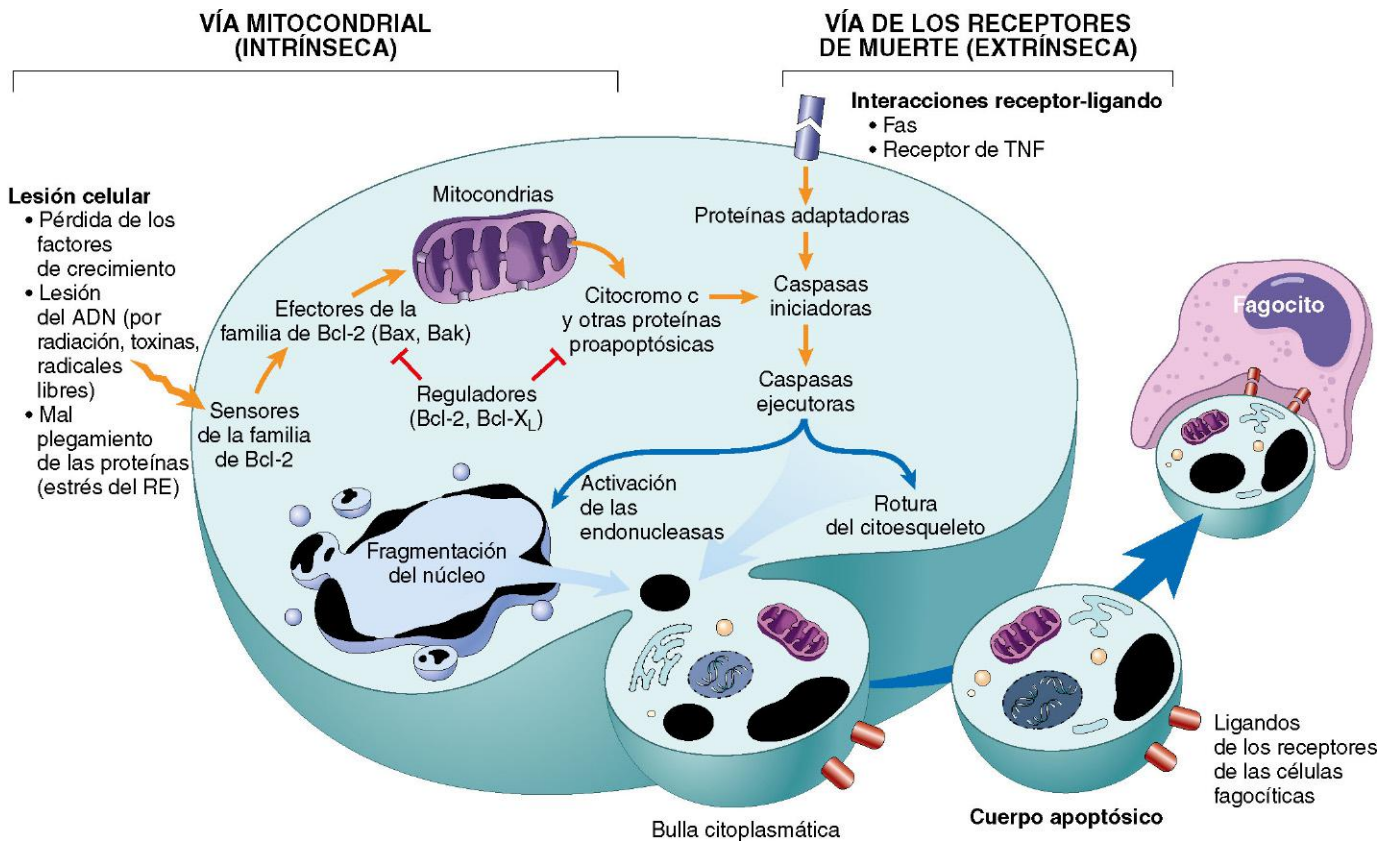


Figura I-22 Mecanismos de la apoptosis. Las dos vías de la apoptosis se diferencian en su inducción y regulación, y ambas culminan en la activación de las caspasas. En la vía mitocondrial, las proteínas de la familia Bcl-2, que regulan la permeabilidad mitocondrial, sufren alteraciones en su equilibrio y la extravasación de distintas sustancias de las mitocondrias condiciona la activación de las caspasas. En la vía de receptores de muerte, las señales generadas por los receptores de la membrana plasmática condicionan el ensamblaje de las proteínas adaptadoras para generar un «complejo de transmisión de señales inductor de muerte», que activa las caspasas, con el mismo resultado final.

Eliminación de las células apoptóticas

Las células apoptóticas atraen a los fagocitos porque generan señales para que «se las coman». En las células normales existe fosfatidilserina en la cara interna de la membrana plasmática, pero en las apoptóticas este fosfolípido se «desliza» hacia la cara externa, donde es reconocido por los macrófagos tisulares, lo que permite la fagocitosis de las células apoptóticas. Las células que mueren mediante apoptosis secretan una serie de factores solubles, que reclutan a los fagocitos. De este modo, se facilita una rápida eliminación de las células muertas antes de que sufran daño de la membrana secundario y liberen sus contenidos celulares (lo que puede dar lugar a inflamación). Algunos cuerpos apoptóticos expresan glucoproteínas adhesivas que son reconocidas por los fagocitos, y los propios macrófagos producen proteínas que se unen a las células apoptóticas (pero no a las células vivas) y seleccionan como objetivo las células muertas para ser interiorizadas. Se ha demostrado que numerosos receptores de los macrófagos están implicados en la unión e interiorización de las células apoptóticas. Este proceso de fagocitosis de las células apoptóticas es tan eficiente que las células muertas desaparecen sin dejar rastro, y la inflamación está virtualmente ausente.

Aunque hemos subrayado las distinciones entre necrosis y apoptosis, estas dos formas de muerte celular pueden coexistir y hallarse relacionadas mecánicamente. Por ejemplo, el daño en el ADN (observado en la apoptosis) activa una enzima denominada poli-ADP(ribosa) polimerasa, que disminuye los aportes celulares de nicotinamida adenina dinucleótido, lo que lleva a una disminución en las concentraciones de ATP y, en último término, a la necrosis. En efecto, incluso en situaciones comunes,

como la isquemia, se ha sugerido que la muerte celular temprana puede ser atribuida, en parte, a apoptosis, y la necrosis es el tipo dominante de muerte celular posteriormente, con el empeoramiento de la isquemia.

Ejemplos de apoptosis

Se sabe que, en muchas situaciones, la muerte celular está causada por apoptosis, y los ejemplos seleccionados listados a continuación ilustran la función de esta vía de muerte en la fisiología normal y en la enfermedad.

Privación de factores de crecimiento

Las células sensibles a hormonas privadas de la hormona relevante, los linfocitos que no son estimulados por antígenos y citocinas, y las neuronas privadas del factor de crecimiento nervioso mueren por apoptosis. En todas estas situaciones, la apoptosis se ve desencadenada por la vía mitocondrial y es atribuible a la activación de miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2 y a una menor síntesis de Bcl-2 y Bcl-X_L.

Lesión del ADN

La exposición de las células a la radioterapia o quimioterapia induce lesiones en el ADN, que pueden estimular la muerte de la célula por apoptosis si son suficientemente graves. Cuando el ADN resulta lesionado, se acumula proteína p53 en las células. En primer lugar, detiene el ciclo celular (en la fase G₁) para permitir la reparación del ADN antes de su replicación (v. capítulo 5). Sin embargo, cuando las lesiones son demasiado importantes para

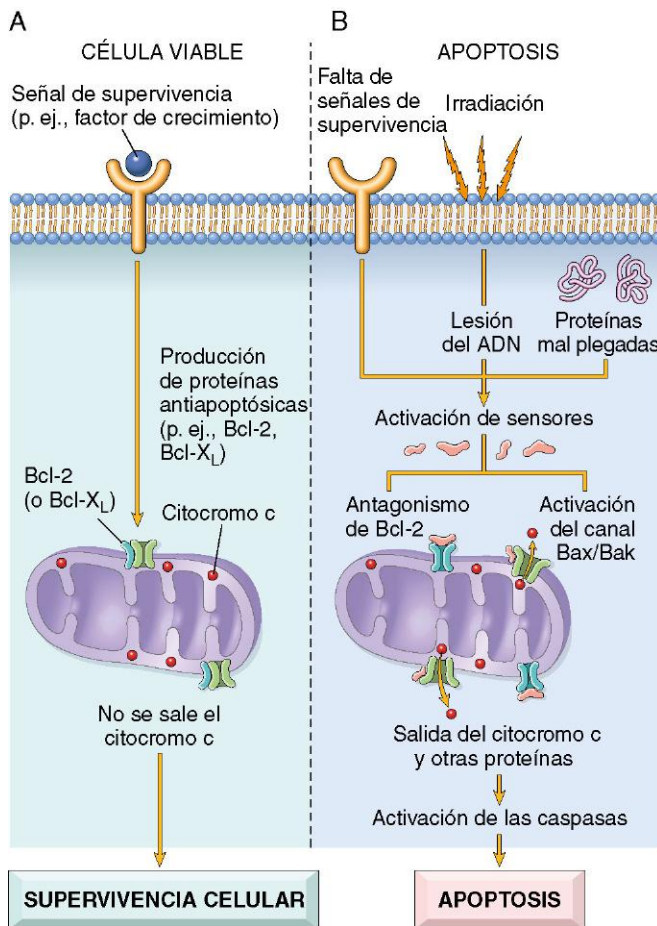


Figura 1-23 Vía mitocondrial de la apoptosis. La inducción de la apoptosis por la vía mitocondrial depende del equilibrio entre las proteínas proapoptóticas y antiapoptóticas de la familia Bcl. Entre las proteínas proapoptóticas hay algunas (sensores) que perciben las lesiones del ADN y las proteínas, y activan la apoptosis, y otras (efectoras) que se insertan en la membrana mitocondrial e inducen la extravasación de las proteínas mitocondriales. **A.** En una célula viable, los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 impiden la salida de las proteínas mitocondriales. **B.** Distintos estímulos lesivos activan los sensores citoplásmicos y reducen la producción de estas proteínas antiapoptóticas con aumento de la cantidad de proteínas antiapoptóticas, lo que se traduce en la extravasación de una serie de proteínas que, en condiciones normales, quedan secuestradas dentro de las mitocondrias. Las proteínas mitocondriales extruidas activan una serie de caspasas, primero las iniciadoras y luego las ejecutoras, y estas enzimas condicionan la fragmentación del núcleo y, en último término, de la célula.

ser reparadas, p53 activa la apoptosis, principalmente mediante la estimulación de sensores que acaban activando Bax y Bak, así como aumentando la síntesis de los miembros proapoptóticos de la familia de Bcl-2. Cuando p53 está mutado o falta (como sucede en algunos tumores malignos), las células con lesiones del ADN que deberían sufrir apoptosis sobreviven. En estas células, las lesiones del ADN pueden ocasionar mutaciones o reordenamientos del ADN (p. ej., translocaciones), que conducen a la transformación neoplásica (v. capítulo 5).

Acumulación de proteínas mal plegadas: estrés del RE

Durante la síntesis normal de proteínas, las chaperonas del RE controlan el plegamiento normal de las proteínas recién sintetizadas, y cuando se encuentran polipéptidos mal plegados se produce su unión a ubiquitina, y así quedan marcados para la proteólisis. Sin embargo, cuando se acumulan proteínas no plegadas o mal plegadas en el RE como consecuencia de mutaciones hereditarias o alteraciones ambientales, inducen una respuesta celular protectora, que se denomina *respuesta frente a las proteínas no plegadas* (fig. 1-24). Esta respuesta activa unas vías de transmisión de señales que incrementan la producción de chaperonas y retrasan la traducción de proteínas, lo que contribuye a reducir las concentraciones de proteínas mal plegadas dentro de la célula. En algunas circunstancias, esta capacidad de adaptación se ve superada por la acumulación de proteínas mal plegadas, lo que determina que aparezca *estrés sobre el RE*, que da lugar a la activación de las caspasas y, en último término, a la apoptosis. La acumulación intracelular de proteínas mal plegadas en el contexto del envejecimiento, en caso de mutaciones o ante factores medioambientales desconocidos, puede provocar una serie de enfermedades, porque se reduce la disponibilidad de proteínas normales o porque inducen lesiones en la célula (tabla 1-2). Actualmente, se reconoce que la muerte celular como consecuencia de errores en el plegamiento de las proteínas es un rasgo característico presente en una serie de enfermedades neurodegenerativas, como las de Alzheimer, Huntington o Parkinson, y posiblemente también en la diabetes de tipo 2. La falta de glucosa y oxígeno y algunas situaciones de estrés, como las infecciones, también provocan un mal plegamiento de las proteínas, que ocasiona lesiones y muerte de las células.

Apoptosis de los linfocitos autorreactivos

Todos los individuos producen, habitualmente, linfocitos capaces de reconocer autoantígenos. Si estos linfocitos encuentran autoantígenos, las células mueren por apoptosis. En este proceso se han implicado tanto la vía mitocondrial como la vía de receptor de muerte Fas (v. capítulo 4). Que no se produzca la apoptosis de los linfocitos autorreactivos es una de las causas de las enfermedades autoinmunitarias.

Tabla 1-2 Enfermedades ocasionadas por un mal plegamiento de las proteínas

Enfermedad	Proteína afectada	Patogenia
Fibrosis quística	Regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística (CFTR)	La pérdida de CFTR provoca defectos del transporte del cloruro
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL	La pérdida del receptor para LDL produce hipercolesterolemia
Enfermedad de Tay-Sachs	Subunidad β de la hexosaminidasa	La ausencia de enzima lisosómica permite que se acumulen gangliósidos GM ₂ en las neuronas
Deficiencia de α_1 -antitripsina	α_1 -antitripsina	El almacenamiento de proteína no funcional en los hepatocitos produce apoptosis; la ausencia de actividad enzimática en los pulmones condiciona la destrucción del tejido elástico, con el consiguiente enfisema
Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob	Priones	El plegamiento anómalo de PrP ^{Sc} produce la muerte neuronal
Enfermedad de Alzheimer	Péptido A β	El plegamiento anómalo de los péptidos A β condiciona la agregación dentro de las neuronas y la apoptosis

Se muestran algunos ejemplos seleccionados de enfermedades en las que se cree que un mal plegamiento de las proteínas es uno de los principales mecanismos implicados en el deterioro funcional o en la lesión celular o tisular.

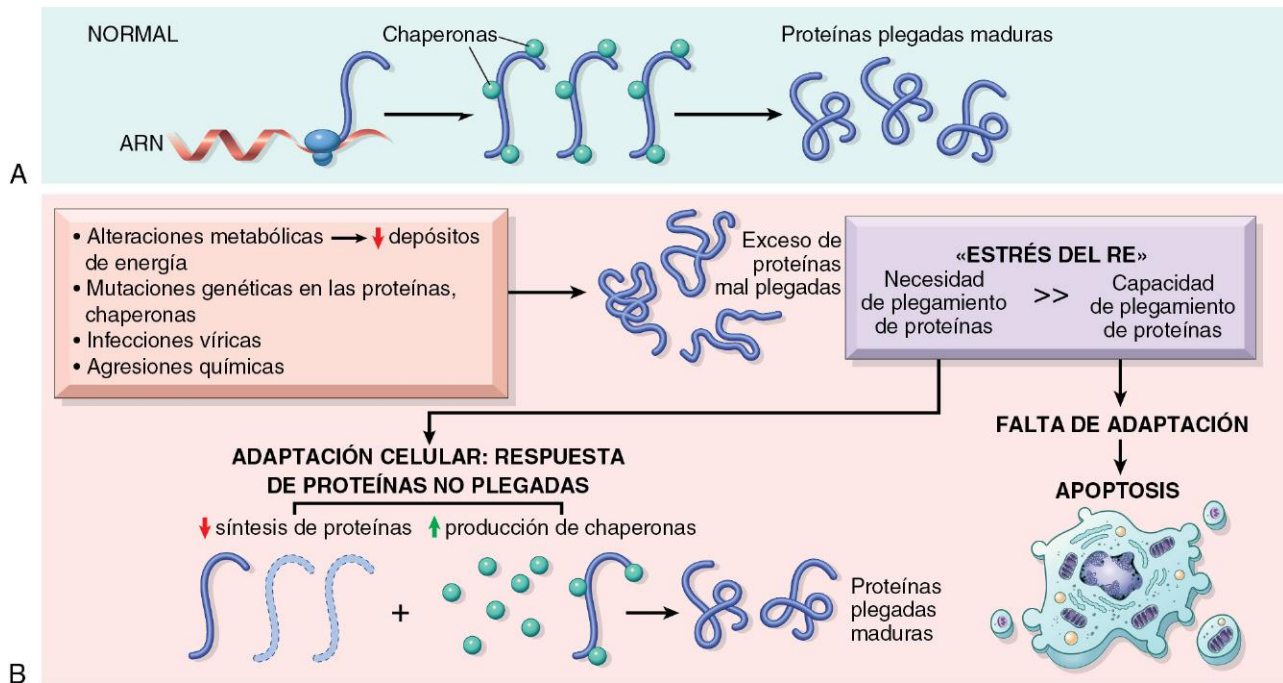


Figura I-24 Respuesta de proteínas no plegadas y estrés del RE. **A.** En las células sanas las proteínas recién sintetizadas se pliegan con ayuda de las chaperonas y, posteriormente, se incorporan a la célula o son secretadas. **B.** Diversas causas de estrés externo o mutaciones inducen un estado llamado estrés del RE, en el cual la célula no consigue afrontar la carga de proteínas mal plegadas. La acumulación de estas proteínas en el RE activa la respuesta de proteínas no plegadas, que trata de recuperar la homeostasis de las proteínas; cuando esta respuesta es inadecuada, la célula muere por apoptosis.

Apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos T citotóxicos (CTL) reconocen antígenos extraños presentados en la superficie de células infectadas del huésped y células tumorales (v. capítulo 4). Con la activación, las proteasas de los gránulos de los CTL, denominadas *granzimas*, penetran en las células diana. Las granzimas degradan las proteínas en los residuos de aspartato y son capaces de activar las caspasas celulares. De este modo, los CTL destruyen las células diana e inducen directamente la fase efectora de la apoptosis, sin comprometer mitocondrias o receptores de muerte. Los CTL expresan también FasL sobre su superficie y pueden destruir las células diana por ligadura de los receptores Fas.

- La *vía de receptores de muerte (extrínseca)* es responsable de la eliminación de linfocitos autorreactivos y del daño por linfocitos T citotóxicos; se inicia por el compromiso de los receptores de muerte (miembros de la familia TNF) por ligandos en las células adyacentes.

RESUMEN

Apoptosis

- Mecanismo de muerte celular regulado que sirve para eliminar las células indeseadas e irreparablemente dañadas, con la menor reacción posible del huésped
- Caracterizada por: degradación enzimática de las proteínas y del ADN, comenzada por caspasas; y reconocimiento y eliminación de las células muertas por los fagocitos
- Comienza por dos vías principales:
 - La *vía mitocondrial (intrínseca)* es desencadenada por la pérdida de señales de supervivencia, el daño del ADN y la acumulación de proteínas mal plegadas (estrés del RE); asociación con extravasación de proteínas proapoptóticas a partir de la membrana mitocondrial al citoplasma, donde desencadenan la activación de caspasas; inhibida por los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl, que son inducidos por las señales de supervivencia incluidos los factores de crecimiento.

AUTOFAGIA

La autofagia («comerse a uno mismo») alude a la digestión por los lisosomas de los propios componentes celulares. Se trata de un mecanismo de supervivencia para situaciones de falta de nutrientes, en el sentido de que la célula sin aporte sobrevive comiéndose sus propios contenidos y reciclándolos para aportar nutrientes y energía. En este proceso se produce un secuestro de los orgánulos intracelulares y parte del citosol dentro de una *vacuola autofágica*, que se cree que se forma a partir de regiones libres de ribosomas del RE (fig. 1-25). La vacuola se fusiona con los lisosomas para dar lugar a un *autofagolisosoma*, dentro del cual las enzimas del lisosoma digieren los componentes celulares. La autofagia se inicia por complejos multiproteicos, que perciben la falta de nutrientes y estimulan la formación de la vacuola autofágica. Con el tiempo, la célula sometida a ayuno no puede afrontar más la situación, por lo que se devora a sí misma y, en este momento, la autofagia puede poner en marcha la muerte celular por apoptosis.

La autofagia está implicada también en la eliminación de las proteínas mal plegadas, por ejemplo en las neuronas y los hepatocitos. Por eso, un defecto en la autofagia puede ser la causa de muerte celular por acumulación de estas proteínas, lo que provoca las enfermedades neurodegenerativas. Por el contrario, la activación farmacológica de la autofagia limita

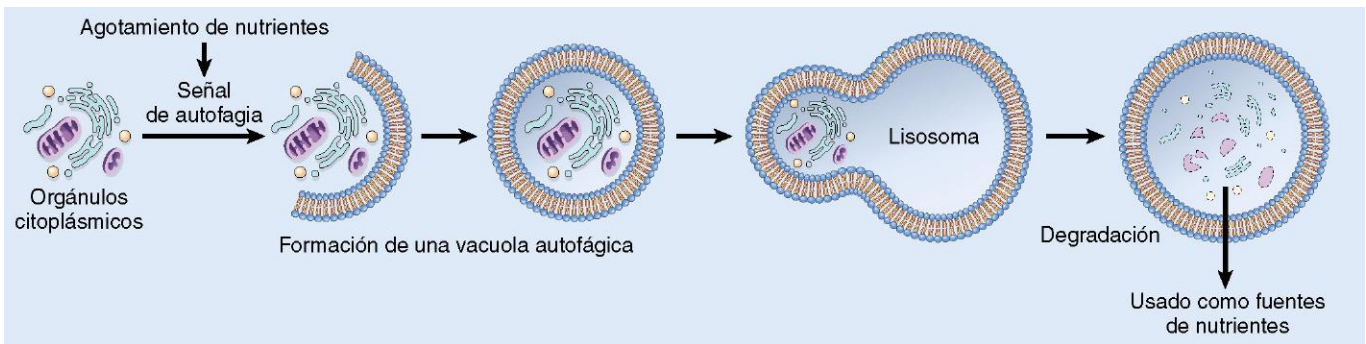


Figura 1-25 Autofagia. Algunas situaciones de estrés celular, como la falta de nutrientes, activan los genes de la autofagia (genes *Atg*), que inician la formación de vesículas rodeadas por membrana en las que se sequestran los orgánulos celulares. Estas vesículas se fusionan con los lisosomas, donde los orgánulos son digeridos, y los productos, empleados para aportar nutrientes a las células. Este mismo proceso puede activar la apoptosis mediante unos mecanismos todavía no bien definidos.

la formación de proteínas mal plegadas en los hepatocitos de los modelos animales, lo que reduce la fibrosis hepática. Los polimorfismos de un gen implicado en la autofagia se han asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal, aunque se desconoce el vínculo mecánico entre la autofagia y la inflamación intestinal. En el capítulo 5 se comenta el papel de la autofagia en el cáncer. Por tanto, puede que una vía de supervivencia de las células a la que antes se daba poca importancia tenga una amplia participación en la enfermedad humana.

Esta descripción de la apoptosis concluye la descripción de la lesión celular y de la muerte celular; estos procesos son la causa originaria de muchas enfermedades comunes. Para finalizar este capítulo, se ofrecen unas breves consideraciones de otros tres procesos: las acumulaciones intracelulares de diversas sustancias y el depósito extracelular de calcio, ambos asociados con frecuencia a lesión celular, y el envejecimiento celular.

ACUMULACIONES INTRACELULARES

En ciertas circunstancias, las células pueden acumular cantidades anómalas de diversas sustancias, que pueden ser inocuas o asociarse a diversos grados de lesión. La sustancia puede localizarse en el citoplasma, en el interior de los orgánulos (típicamente lisosomas) o en el núcleo, y puede ser sintetizada por las células afectadas o producida en otra parte.

Son cuatro las vías principales por las que se producen acumulaciones intracelulares anómalas (fig. 1-26):

- Una eliminación inadecuada de una sustancia normal por defectos en los mecanismos de empaquetado y transporte, como en la esteatosis hepática
- Acumulación de una sustancia endógena anómala, como consecuencia de errores genéticos o adquiridos en el plegamiento, el empaquetado, el transporte o la secreción, como sucede con algunas formas mutadas de la α_1 -antitripsina
- Un defecto hereditario en una enzima puede dar lugar a incapacidad para degradar un metabolito. Los trastornos resultantes se denominan *tesaurismosis* (v. capítulo 6).
- Se deposita y acumula una sustancia exógena anómala porque la célula no tiene el mecanismo enzimático para degradarla ni la capacidad para transportarla a otros sitios. Las acumulaciones de partículas de carbón o de sílice son ejemplos de este tipo de alteración.

Cambio graso (esteatosis)

El término *cambio graso* hace referencia a cualquier acumulación anómala de triglicéridos en el interior de las células parenquimatosas. Lo más frecuente es observarlo en el hígado, dado que este órgano es el principal implicado en el metabolismo de las grasas, pero puede darse también en el corazón, en el músculo esquelético, en el riñón y en otros órganos. La esteatosis puede estar causada por toxinas, desnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad y anoxia. *El abuso de alcohol y la diabetes asociada a obesidad son las causas más comunes de cambio graso en el hígado (hígado graso) en los países industrializados.* Este proceso se comenta con más detalle en el capítulo 15.

Colesterol y ésteres de colesterol

El metabolismo celular del colesterol es un proceso rigurosamente controlado para asegurar una síntesis de la membrana celular normal sin acumulación intracelular significativa. No obstante, las células fagocíticas pueden llegar a estar sobrecargadas de lípidos (triglicéridos, colesterol y ésteres de colesterol) en diversos procesos patológicos. La aterosclerosis es la más importante de los mismos. En el capítulo 9 se comenta la participación del depósito de lípidos y colesterol en la patogenia de la aterosclerosis.

Proteínas

Las acumulaciones de proteínas morfológicamente visibles son mucho menos comunes que las de lípidos; pueden producirse porque se presentan excesos a las células o porque las células sintetizan cantidades excesivas. En el riñón, por ejemplo, cantidades mínimas de albúmina filtrada a través del glomérulo son reabsorbidas normalmente por pinocitosis en los túbulos contorneados proximales. No obstante, en los trastornos con importante extravasación de proteínas a través del filtro glomerular (p. ej., síndrome nefrótico), hay una reabsorción muy superior de proteínas y las vesículas que contienen esta proteína se acumulan, lo que da lugar al aspecto histológico de gotitas citoplásmicas hialinas de color rosa. El proceso es reversible; si cede la proteinuria, las gotitas de proteínas son metabolizadas y desaparecen. Otro ejemplo es la acusada acumulación de inmunoglobulinas recién sintetizadas que puede producirse en el RER de algunas células plasmáticas y que da lugar a la formación de los *corpos de Russell* eosinófilos redondeados. Otros ejemplos de agregación de las proteínas se comentan en otras partes de esta obra (p. ej., la «hialina alcohólica» en el hígado, en el capítulo 15; los ovillos neurofibrilares de las neuronas, en el capítulo 22).

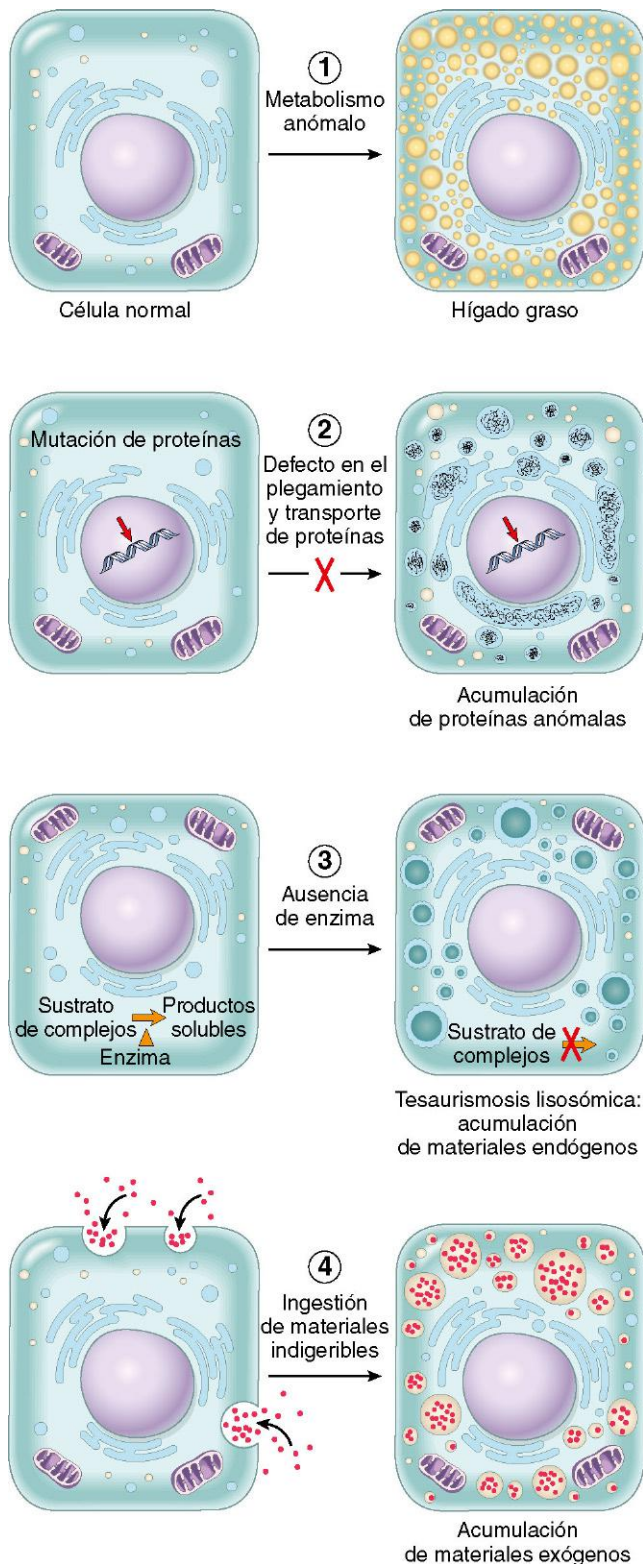


Figura 1-26 Mecanismos de la acumulación intracelular. (1) Metabolismo anómalo, como en el cambio graso en el hígado. (2) Mutaciones que causan alteraciones en el plegamiento y en el transporte de las proteínas, de modo que se acumulan moléculas defectuosas en el interior de la célula. (3) Deficiencia de enzimas críticas responsables de la degradación de ciertos compuestos, que causan la acumulación de sustratos en los lisosomas, como en las tesismosis lisosómicas. (4) Incapacidad para degradar las partículas fagocitadas, como en la acumulación del pigmento de carbón.

Glucógeno

Unos depósitos intracelulares excesivos de glucógeno se asocian a anomalías en el metabolismo de la glucosa o del glucógeno. En una diabetes mellitus mal controlada, el ejemplo principal del metabolismo anómalo de la glucosa, se acumula glucógeno en el epitelio tubular renal, en los miocitos cardíacos y en las células β de los islotes de Langerhans. También se acumula glucógeno en el interior celular en un grupo de trastornos genéticos estrechamente relacionados, denominados de modo colectivo *enfermedades de almacenamiento del glucógeno*, o *glucogenosis* (v. capítulo 6).

Pigmentos

Los pigmentos son sustancias con color que pueden ser exógenos, originados en el exterior del cuerpo, como el carbón, o endógenos, sintetizados dentro del propio organismo, como la lipofuscina, la melanina y algunos derivados de la hemoglobina.

- El pigmento exógeno más común es el *carbón* (un ejemplo es el polvo de carbón), contaminante ambiental ubicuo en la vida urbana. Cuando es inhalado, es fagocitado por los macrófagos alveolares y transportado a través de los conductos linfáticos a los ganglios linfáticos traqueobronquiales regionales. Los agregados del pigmento ennegrecen los ganglios linfáticos y el parénquima pulmonar (*antracosis*) (v. capítulo 12).
- La *lipofuscina*, o pigmento del desgaste, es un material intracelular granuloso insoluble de color amarillo pardusco que se acumula en diversos tejidos (sobre todo en el corazón, el hígado y el cerebro) en función de la edad o de la atrofia. La lipofuscina representa complejos de lípidos y proteínas que derivan de la peroxidación catalizada por radicales libres de lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares. No es lesiva para las células, pero es un importante marcador de una lesión anterior por radicales libres. El pigmento pardo (fig. 1-27), cuando se halla en grandes cantidades, confiere al tejido un aspecto denominado *atrofia parda*. Al microscopio electrónico, el pigmento aparece como gránulos perinucleares electrodensos (fig. 1-27, B).
- La *melanina* es un pigmento endógeno de color pardo-negro que es sintetizado exclusivamente por los melanocitos localizados en la epidermis y actúa como pantalla frente a la radiación ultravioleta dañina. Aunque los melanocitos son la única fuente de melanina, los queratinocitos basales adyacentes de la piel pueden acumular el pigmento (p. ej., en las pecas), al igual que los macrófagos dérmicos.
- La *hemosiderina* es un pigmento granular derivado de la hemoglobina, con un color de amarillo dorado a pardo, y se acumula en los tejidos en los que hay un exceso local o sistémico de hierro. Normalmente, el hierro es almacenado dentro de las células en asociación con la proteína *apoferritina*, formando micelas de ferritina. El pigmento hemosiderina representa grandes agregados de estas micelas de ferritina, fácilmente visualizados mediante microscopía óptica y electrónica; el hierro puede identificarse sin ambigüedad por la reacción histoquímica del azul de Prusia (fig. 1-28). Aunque la acumulación de hemosiderina suele ser patológica, es normal encontrar pequeñas cantidades de este pigmento en los fagocitos mononucleares de la médula ósea, el bazo y el hígado, donde los eritrocitos viejos son degradados en condiciones normales. En el capítulo 15 se describen el depósito excesivo de hemosiderina, denominado *hemosiderosis*, y las acumulaciones más extensas de hierro presentes en la *hemocromatosis hereditaria*.

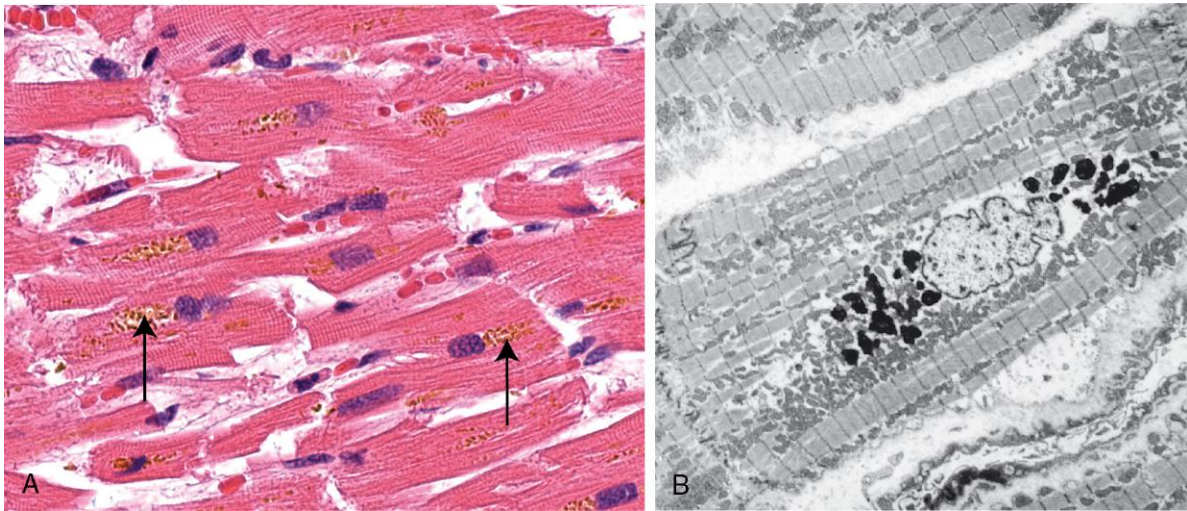


Figura 1-27 Gránulos de lipofusina en un miocito cardíaco. **A.** Microscopia óptica (depósitos indicados por flechas). **B.** Microscopia electrónica. Obsérvese la localización intralisosómica perinuclear.

CALCIFICACIÓN PATOLÓGICA

La calcificación patológica es un proceso común en una amplia variedad de estados patológicos; implica la sedimentación anómala de sales de calcio, junto con pequeñas cantidades de hierro, magnesio y otros minerales. Cuando se produce la acumulación en tejidos muertos o que se están muriendo, se denomina *calcificación distrófica*; se produce en ausencia de trastornos metabólicos del calcio (es decir, con concentraciones séricas normales de calcio). Sin embargo, la acumulación de sales de calcio en los tejidos normales se conoce como *calcificación metastásica* y casi siempre refleja un cierto deterioro en el metabolismo del calcio (*hipercalcemia*). Debe observarse que mientras que la hipercalcemia no es un requisito para la calcificación distrófica, sí la puede exacerbar.

Calcificación distrófica

La calcificación distrófica se encuentra en áreas de necrosis de cualquier tipo. Es virtualmente inevitable en los *ateromas* de la aterosclerosis avanzada, asociada a lesión de la íntima en la aorta y en las grandes arterias, y se caracteriza por la acumulación de lípidos (v. capítulo 9). Aunque la calcificación distrófica

puede ser un hallazgo incidental indicativo de una lesión celular pasada insignificante, también puede causar la disfunción de un órgano. Por ejemplo, puede desarrollarse calcificación en las válvulas cardíacas envejecidas o dañadas, lo que da lugar a un movimiento valvular muy limitado. La calcificación distrófica de las válvulas aórticas es una causa importante de estenosis aórtica en las personas de edad avanzada (v. fig. 10-17, capítulo 10).

La patogenia de la calcificación distrófica implica la *iniciación* (o nucleación) y la *propagación*, y ambas pueden ser intracelulares o extracelulares; el producto final a largo plazo es la formación de *fosfato de calcio* cristalino. La iniciación en sitios extracelulares se produce en vesículas rodeadas por membrana de aproximadamente 200 nm de diámetro; si se tiene lugar en el cartílago y en los hueso normales, las mismas se denominan *vesículas de la matriz*, y si ocurre en la calcificación patológica, derivan de células en degeneración. Se cree que el calcio se concentra inicialmente en estas vesículas por su afinidad por los fosfolípidos de la membrana, mientras que los fosfatos se acumulan como resultado de la acción de fosfatasas unidas a la membrana. La iniciación de la calcificación intracelular se produce en las mitocondrias de las células muertas o que se están muriendo y que han

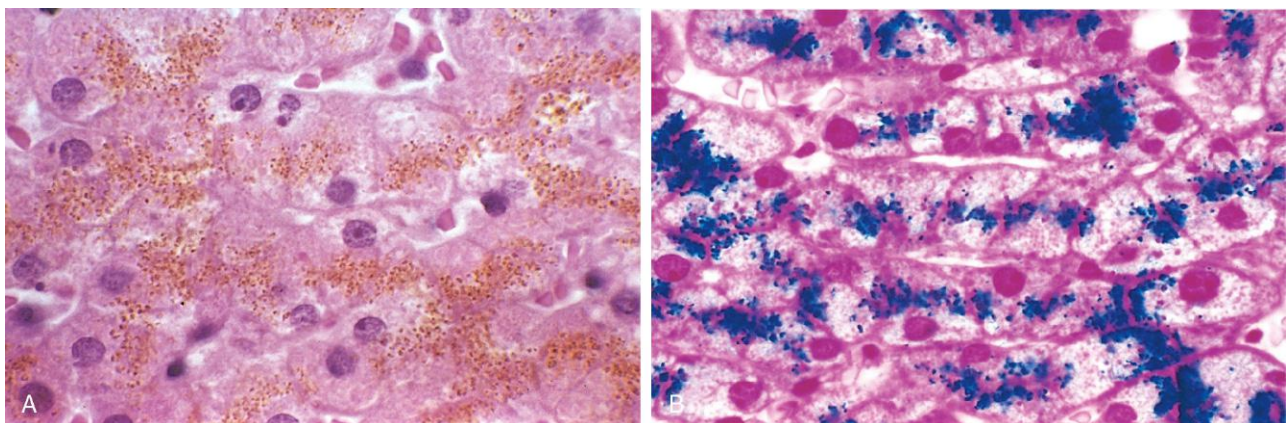


Figura 1-28 Gránulos de hemosiderina en los hepatocitos. **A.** Corte teñido con hematoxilina-eosina en el que se reconoce pigmento pardo-dorado finamente granular. **B.** Depósitos de hierro, identificados gracias al uso de una técnica de tinción especial llamada reacción de azul de Prusia.

perdido su capacidad para regular el calcio intracelular. Después de la iniciación en cualquier localización, tiene lugar la propagación de la formación de cristales. Este fenómeno depende de la concentración de Ca^{2+} y de PO_4^- en los espacios extracelulares, de la presencia de inhibidores minerales y del grado de colagenación, que favorece la velocidad del crecimiento de los cristales.

Calcificación metastásica

La calcificación metastásica puede producirse en los tejidos normales cuando hay hipercalcemia. Las cuatro causas principales de hipercalcemia son: 1) *aumento de la secreción de hormona paratiroidea*, debido a tumores paratiroideos primarios o a la producción de proteína relacionada con la hormona paratiroidea por otros tumores malignos; 2) *destrucción de hueso*, debida a los efectos de un recambio acelerado (p. ej., *enfermedad de Paget*), de la inmovilización o de tumores (aumento del catabolismo óseo asociado a mieloma múltiple, leucemia o metástasis esqueléticas difusas); 3) *trastornos relacionados con la vitamina D*, como intoxicación por vitamina D y *sarcoidosis* (en la que los macrófagos activan un precursor de la vitamina D), y 4) *insuficiencia renal*, en la que la retención de fosfato conduce a un *hiperparatiroidismo secundario*.

MORFOLOGÍA

Con independencia del sitio, las sales de calcio se muestran macroscópicamente como gránulos o grumos blancos finos, que al tacto se sienten como depósitos arenosos. La calcificación distrófica es frecuente en las áreas de necrosis caseosa por tuberculosis. En ocasiones, un ganglio linfático tuberculoso se convierte, esencialmente, en una piedra radiopaca. Histológicamente, la calcificación se aprecia como depósitos basófilos intracelulares, extracelulares o de ambos tipos. Con el tiempo, puede formarse hueso heterotópico en el foco de calcificación.

La calcificación metastásica puede producirse extensamente por todo el organismo, pero afecta principalmente a los tejidos intersticiales de la vasculatura, a los riñones, a los pulmones y a la mucosa gástrica. Morfológicamente, los depósitos de calcio se asemejan a los descritos en la calcificación distrófica. Aunque, por lo general, no causan disfunción clínica, las calcificaciones extensas en los pulmones pueden producir radiografías muy notables y déficits respiratorios, y los depósitos masivos en el riñón (**nefrocalcinosis**) pueden causar daño renal.

RESUMEN

Depósitos y calcificaciones intracelulares anómalos

Los depósitos anómalos de materiales en las células y en los tejidos son consecuencia de un aporte excesivo o de un transporte o catabolismo defectuosos.

- **Depósitos de lípidos**
 - **Cambio graso:** acumulación de triglicéridos libres en las células, como resultado de una ingesta excesiva o de un transporte defectuoso (con frecuencia debido a defectos en la síntesis de las proteínas de transporte); manifestación de lesión celular reversible
 - **Depósitos de colesterol:** resultado de un catabolismo defectuoso y de una ingesta excesiva; en los macrófagos y células musculares lisas de las paredes vasculares en la aterosclerosis

- **Depósitos de proteínas:** proteínas reabsorbidas en los túbulos renales; inmunoglobulinas en las células plasmáticas
- **Depósitos de glucógeno:** en los macrófagos de los pacientes con defectos en las enzimas lisosómicas que metabolizan el glucógeno (tesaurismosis de glucógeno)
- **Depósito de pigmentos:** pigmentos típicamente indigestibles, como carbón, lipofusina (producto de desecho de la peroxidación de los lípidos), hierro (por lo general, debido a sobrecarga, como en la hem siderosis)
- **Calcificaciones patológicas**
 - **Calcificación distrófica:** depósito de calcio en zonas de lesión celular y de necrosis
 - **Calcificación metastásica:** depósito de calcio en tejidos normales, causado por hipercalcemia (por lo general, como consecuencia de un exceso de hormona paratiroidea)

ENVEJECIMIENTO CELULAR

Los individuos envejecen porque lo hacen sus células. Aunque tradicionalmente la atención pública en el proceso de envejecimiento se ha centrado en sus manifestaciones estéticas, el mismo tiene importantes consecuencias sanitarias, porque la edad es uno de los factores de riesgo independientes más importantes de muchas enfermedades crónicas, como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer y la cardiopatía isquémica. Quizá uno de los hallazgos más sorprendentes relacionados con el envejecimiento celular es que no se trata tan solo de que las células «se queden sin energía», sino que está regulado por un número limitado de genes y vías de transmisión de señales que se conservan en la evolución desde las levaduras a los mamíferos.

El envejecimiento celular es consecuencia de un deterioro progresivo en la vitalidad y en la capacidad funcional de las células. Se considera que varios mecanismos son responsables del envejecimiento celular (fig. 1-29):

- **Lesión del ADN.** Distintas agresiones metabólicas que se acumulan a lo largo del tiempo pueden causar lesiones en el ADN nuclear y mitocondrial. Aunque la mayor parte de las lesiones del ADN se reparan gracias a las enzimas de reparación del ADN, algunas persisten y se acumulan conforme la célula envejece. Algunos síndromes de envejecimiento se relacionan con defectos en los mecanismos de reparación del ADN y en algunos modelos es posible incrementar la supervivencia de animales de experimentación si se fomentan las respuestas frente a las lesiones del ADN o se introducen proteínas que estabilicen el mismo. Se ha planteado que los radicales libres intervienen en las lesiones del ADN que conducen al envejecimiento, pero se sigue discutiendo.
- **Menor replicación celular.** Todas las células normales tienen una capacidad de replicación limitada y, cuando han experimentado un número fijo de divisiones celulares, quedan detenidas en un estadio terminal en el que ya no se dividen y que se conoce como *senescencia de replicación*. El envejecimiento se asocia a una senescencia de replicación progresiva de las células. Las células de los niños pueden tener más rondas de replicación que las de las personas mayores. Por el contrario, las células de los pacientes con el *síndrome de Werner*, una enfermedad poco frecuente caracterizada por un envejecimiento prematuro, tienen una notable reducción de su supervivencia *in vitro*. En las células humanas, el mecanismo de la senescencia de replicación implica un acortamiento progresivo de los telómeros, que culmina en una detención del ciclo celular. Los *telómeros* son secuencias cortas repetidas de ADN en los extremos de los cromosomas lineales, y son importantes

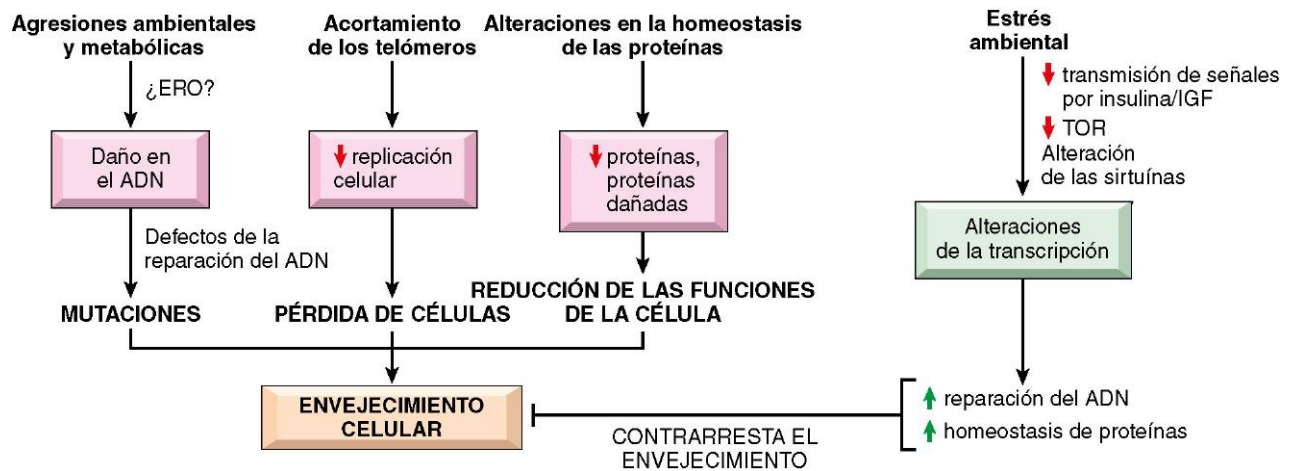


Figura 1-29 Mecanismos que producen y contrarrestan el envejecimiento celular. Las lesiones del ADN, la senescencia de replicación, y la disminución y el mal plegamiento de las proteínas son algunos de los mecanismos implicados en el envejecimiento celular que mejor se han descrito. Algunos factores ambientales de estrés, como la restricción de calorías, contrarrestan el envejecimiento porque activan distintas vías de transmisión de señales y factores de transcripción. IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; TOR, diana de la rapamicina.

para asegurar la replicación completa de los extremos del cromosoma y protegerlos de la fusión y degradación. Cuando se replican las células somáticas, una pequeña parte del telómero no se duplica, y los telómeros se van acortando de una forma progresiva. Conforme esto ocurre, los extremos de los cromosomas no se pueden proteger y aparecen como ADN roto, que señala la detención del ciclo celular. La longitud de los telómeros se mantiene añadiendo nucleótidos a través de una reacción mediada por una enzima llamada *telomerasa*. Esta es un complejo de ARN-proteína especializado que emplea su propio ARN como molde para incorporar nucleótidos a los extremos de los cromosomas. La actividad de la telomerasa se expresa en las células germinales y se identifica en un nivel bajo en las células madre, pero falta en la mayor parte de los tejidos somáticos (fig. 1-30). Por tanto, conforme la mayor

parte de las células somáticas envejecen, los telómeros se acortan y abandonan el ciclo celular, lo que determina una incapacidad de generar nuevas células para sustituir a las lesionadas. Por el contrario, en las células cancerosas inmortalizadas, la telomerasa se suele reactivar y se produce una estabilización de la longitud del telómero, lo que permite una proliferación indefinida a las células. Este tema se comenta en detalle en el capítulo 5. El acortamiento de los telómeros puede reducir también la capacidad regenerativa de las células madre, contribuyendo así aún más al envejecimiento celular. Sin embargo, a pesar de estas interesantes observaciones, todavía no se ha establecido por completo la relación entre la actividad de la telomerasa y la longitud del telómero.

- *Homeostasis defectuosa de las proteínas.* Con el tiempo, las células no consiguen mantener una homeostasis normal de las proteínas porque aumenta el recambio y se reduce la síntesis en relación con una menor traducción de las proteínas y una actividad defectuosa de las chaperonas (que estimulan el plegamiento normal de las proteínas), de los proteosomas (que destruyen las proteínas mal plegadas) y de las proteínas de reparación. Una alteración de la homeostasis de las proteínas puede tener muchos efectos sobre la supervivencia, la replicación y las funciones celulares. Además, puede condicionar una acumulación de proteínas mal plegadas, que pueden estimular las vías de la apoptosis.

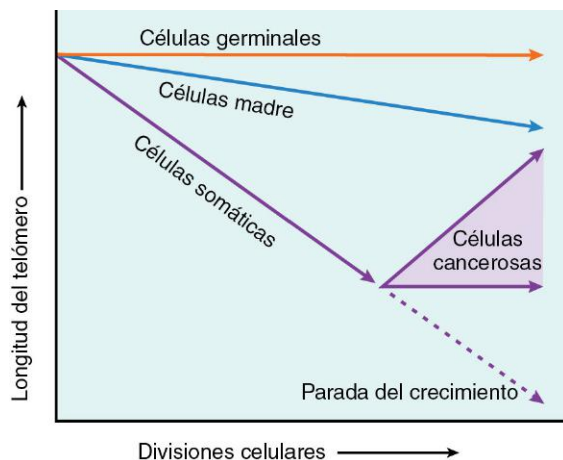


Figura 1-30 Función de los telómeros y de la telomerasa en la senescencia de replicación de las células. La longitud del telómero está representada frente al número de divisiones celulares. En las células somáticas normales no hay actividad de la telomerasa, y los telómeros se acortan progresivamente al aumentar el número de divisiones celulares hasta que se detiene el crecimiento o se produce la senescencia. Las células germinales y las células madre contienen telomerasa activa, pero solo las primeras tienen suficientes niveles de enzima para estabilizar completamente la longitud del telómero. En las células cancerosas, la telomerasa se reactiva con frecuencia.

(Tomado de Macmillan Publishers Ltd, from Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. Nat Biotechnol 14:836, 1996.)

Se ha generado un gran interés en definir las vías de señalización que contrarrestan el proceso de envejecimiento, no solo por su evidente potencial terapéutico (la búsqueda del «elixir de la eterna juventud»), sino también porque determinar estas vías podría aportar información sobre los mecanismos responsables del envejecimiento. Actualmente, se cree que *algunos estreses ambientales, como la restricción de calorías, influyen sobre las vías de transmisión de señales implicadas en el envejecimiento* (v. fig. 1-29). Entre las alteraciones bioquímicas que pueden contrarrestar el proceso de envejecimiento se encuentran la menor transmisión de señales por los receptores del factor de crecimiento parecido a la insulina, una menor activación de las cinasas (sobre todo de la «diana de rapamicina» [TOR] y la cinasa AKT) y alteraciones de la actividad de transcripción. En último término, estos cambios determinan una mejora de la reparación del ADN y la homeostasis de las proteínas, y aumentan la inmunidad, todo lo cual puede contribuir a inhibir el envejecimiento. Los factores de estrés ambiental también pueden activar las proteínas de la familia sirtuina, como Sir2, que se comportan como proteína

desacetilasas. Estas proteínas pueden desacetilar y, por tanto, activar las enzimas de reparación del ADN, lo que estabilizaría el ADN; cuando estas proteínas faltan, el ADN muestra una mayor tendencia a lesionarse. Aunque el papel de las sirtuínas ha sido objeto de mucha atención recientemente, todavía no se ha establecido su implicación en el proceso de envejecimiento.

RESUMEN

Envejecimiento celular

- Es consecuencia de la combinación de un daño celular acumulado (p. ej., por radicales libres), menor capacidad para dividirse (senescencia de replicación) y menor capacidad para reparar el ADN dañado
- *Acumulación de daño en el ADN*: mecanismos defectuosos de reparación del ADN; esta puede ser activada por restricción calórica (que prolonga la longevidad en los organismos modelo)
- *Senescencia de replicación*: menor capacidad de las células para dividirse por un acortamiento progresivo de las terminaciones cromosómicas (telómeros)
- *Otros factores*: acumulación progresiva de daño metabólico; posible implicación de los factores de crecimiento que promueven el envejecimiento en organismos modelo simples

Debe resultar evidente que las diversas formas de deterioros y adaptaciones celulares descritas en este capítulo cubren un amplio espectro, que va desde las adaptaciones en el tamaño, en el crecimiento y en la función celulares hasta las formas reversibles e irreversibles de lesión celular aguda y el tipo regulado de muerte celular representado por la apoptosis. En este libro se hace referencia a todas estas alteraciones porque la lesión en todos los órganos y, en último término, todas las enfermedades clínicas surgen a partir de deterioros en la estructura y en la función celulares.

BIBLIOGRAFÍA

Auten RL, Davis JM: Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. *Pediatr Res* 66:121, 2009. [Una revisión sobre la producción y la degradación de las especies reactivas del oxígeno y sus funciones en la lesión celular.]

Balaban RS, Nemoto S, Finkel T: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120:483, 2005. [Una excelente revisión de la función de los radicales libres en el envejecimiento.]

Calado RT, Young NS: Telomere diseases. *N Engl J Med* 361:2353, 2009. [Una excelente revisión sobre la biología básica de los telómeros y sobre cómo sus anomalías pueden contribuir al cáncer, al envejecimiento y a otras enfermedades.]

Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al: The BCL-2 family reunion. *Mol Cell* 37:299, 2010. [Una revisión de la bioquímica y de la biología de la familia Bcl-2 de proteínas que regulan la apoptosis.]

de Groot H, Rauen U: Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc* 39:481, 2007. [Una revisión de las funciones de la lesión celular intrínseca y de la respuesta inflamatoria en la lesión por isquemia-reperusión.]

Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA: Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol* 1:405, 2006. [Una revisión de los vínculos entre el calcio y el daño celular.]

Elliott MR, Ravichandran KS: Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *J Cell Biol* 189:1059, 2010. [Una excelente revisión de los mecanismos por los cuales las células apoptóticas se borran y de cómo las anomalías en estas vías de aclaramiento pueden provocar una enfermedad.]

Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 65:45, 2003. [Excelente exposición de los mecanismos de la hipertrofia muscular, utilizando el corazón como paradigma.]

Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, et al: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell Death Differ* 16:1093, 2009. [Un resumen práctico de las técnicas morfológicas y de otro tipo para detectar y cuantificar las células muertas.]

Haigis MC, Yankner BA: The aging stress response. *Mol Cell* 40:333, 2010. [Una revisión de la función de las tensiones celulares en el control del proceso de envejecimiento.]

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. *N Engl J Med* 361:1570, 2009. [Excelente revisión de las principales vías de la muerte celular (necrosis, apoptosis y muerte asociada a autofagia) y de sus implicaciones clínicas y en dianas terapéuticas.]

Kenyon C: The genetics of ageing. *Nature* 464:504, 2010. [Una buena revisión de los genes que influyen en el envejecimiento, basada en síndromes genéticos humanos y en estudios con organismos modelo mutantes.]

Kroemer G, Marino G, Levine B: Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 40:280, 2010. [Un excelente análisis de la biología, de las vías bioquímicas y de las funciones fisiológicas de la autofagia.]

Kundu M, Thompson CB: Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol* 3:427, 2008. [Un comentario sobre la biología de la autofagia y su potencial contribución a diversas enfermedades.]

Lin JH, Walter P, Yen TSB: Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 3:399, 2008. [Una revisión sobre la biología y la relevancia de la respuesta de la proteína desplegada y el estrés del ER inducidos por las proteínas desplegadas.]

Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al: DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 120:497, 2005. [Papel del daño en el ADN en el envejecimiento celular.]

McKinnell IW, Rudnicki MA: Molecular mechanisms of muscle atrophy. *Cell* 119:907, 2004. [Exposición de los mecanismos de la atrofia celular.]

Newmeyer DD, Ferguson-Miller S: Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 112:481, 2003. [Excelente revisión de las muchas funciones de las mitocondrias, con énfasis en su función en la muerte celular.]

Sahin E, DePinho RA: Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature* 464:520, 2010. [Una excelente revisión de las anomalías de las células madre que contribuyen al envejecimiento.]

Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:187, 2002. [Revisión de la metaplasia y de las funciones de las células madre y de la reprogramación genética.]

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44, 2007. [Un interesante comentario sobre la bioquímica de oxígeno reactivo y nitrógeno provenientes de radicales libres, sobre su papel en la lesión de las células y sobre sus funciones fisiológicas como moléculas de señalización.]

Inflamación y reparación

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Visión general de la inflamación y la reparación tisular	29	Mediadores y reguladores químicos de la inflamación	44	Factores de crecimiento	61
Inflamación aguda	31	Mediadores de origen celular	46	Papel de la matriz extracelular en la reparación tisular	63
Estímulos para la inflamación aguda	31	Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas	50	Papel de la regeneración en la reparación tisular	65
Reconocimiento de los microbios, de las células necróticas y de sustancias extrañas	32	Mecanismos antiinflamatorios	52	Formación de la cicatriz	65
Cambios vasculares	33	Inflamación crónica	53	Pasos en la formación de la cicatriz	65
Acontecimientos celulares: reclutamiento y activación de los leucocitos	34	Células y mediadores en la inflamación crónica	53	Angiogenia	66
Lesiones tisulares inducidas por los leucocitos	39	Inflamación granulomatosa	56	Activación de los fibroblastos y depósito de tejido conjuntivo	68
Defectos de la función leucocítica	40	Efectos sistémicos de la inflamación	57	Remodelado del tejido conjuntivo	68
Evolución de la inflamación aguda	41	Visión general de la reparación tisular	58	Factores que influyen en la reparación tisular	69
Patrones morfológicos de la inflamación aguda	43	Regeneración celular y tisular	59	Ejemplos clínicos seleccionados de reparación tisular y fibrosis	70
		Control de la proliferación celular	59	Cicatrización de las heridas cutáneas	70
		Capacidades proliferativas de los tejidos	59	Fibrosis de los órganos parenquimatosos	72
		Células madre	60		

VISIÓN GENERAL DE LA INFLAMACIÓN Y LA REPARACIÓN TISULAR

La supervivencia de todos los organismos exige que sean capaces de eliminar los invasores extraños, como los agentes infecciosos, y también los tejidos dañados. Estas funciones vienen mediadas por una compleja respuesta del huésped, llamada *inflamación*. La inflamación es una respuesta protectora en la que participan las células del huésped, los vasos sanguíneos, y las proteínas y otros mediadores, que tratan de eliminar la causa inicial de la lesión celular, además de las células y los tejidos necróticos causados por la agresión inicial, e iniciar el proceso de reparación. La inflamación consigue su función protectora, en primer lugar, diluyendo, destruyendo o neutralizando de algún modo los agentes lesivos (p. ej., microbios, toxinas). A continuación, se desencadenan una serie de acontecimientos que acaban cicatrizando y reparando los focos de lesión. Si no existiera la inflamación, las infecciones evolucionarían sin control y las heridas nunca se curarían. En el contexto de las infecciones, la inflamación es un componente de una respuesta protectora a la que los inmunólogos denominan *inmunidad innata* (v. capítulo 4).

Aunque la inflamación ayuda a eliminar las infecciones y otros estímulos nocivos e inicia la reparación, la reacción inflamatoria y el

consiguiente proceso reparativo pueden ser causa por sí mismos de un importante daño. Los componentes de la reacción inflamatoria que destruyen y eliminan los microbios y tejidos muertos pueden también ocasionar daños en los tejidos normales. Por tanto, las reacciones inflamatorias normales totalmente beneficiosas pueden producir lesiones, las cuales pueden, incluso, convertirse en la característica más importante cuando la reacción es muy intensa (p. ej., en las infecciones graves), prolongada (p. ej., cuando el agente responsable se resiste a la erradicación) o inadecuada (p. ej., cuando está regulado por antígenos propios en las enfermedades autoinmunitarias o contra antígenos medioambientales inoocuos, como sucede en los trastornos alérgicos). Algunas de las enfermedades más sorprendentes en el ser humano se deben a una inflamación inapropiada, con frecuencia crónica. Por tanto, el proceso de inflamación es clave prácticamente en todos los aspectos de la medicina clínica.

Las células y moléculas implicadas en la defensa del huésped, incluidos los leucocitos y las proteínas plasmáticas, normalmente circulan por la sangre y el objetivo de la reacción inflamatoria es localizarlas en el foco de infección o daño tisular. Además, las células residentes de las paredes vasculares, y las células y proteínas de la matriz extracelular (MEC) también están implicadas en la inflamación

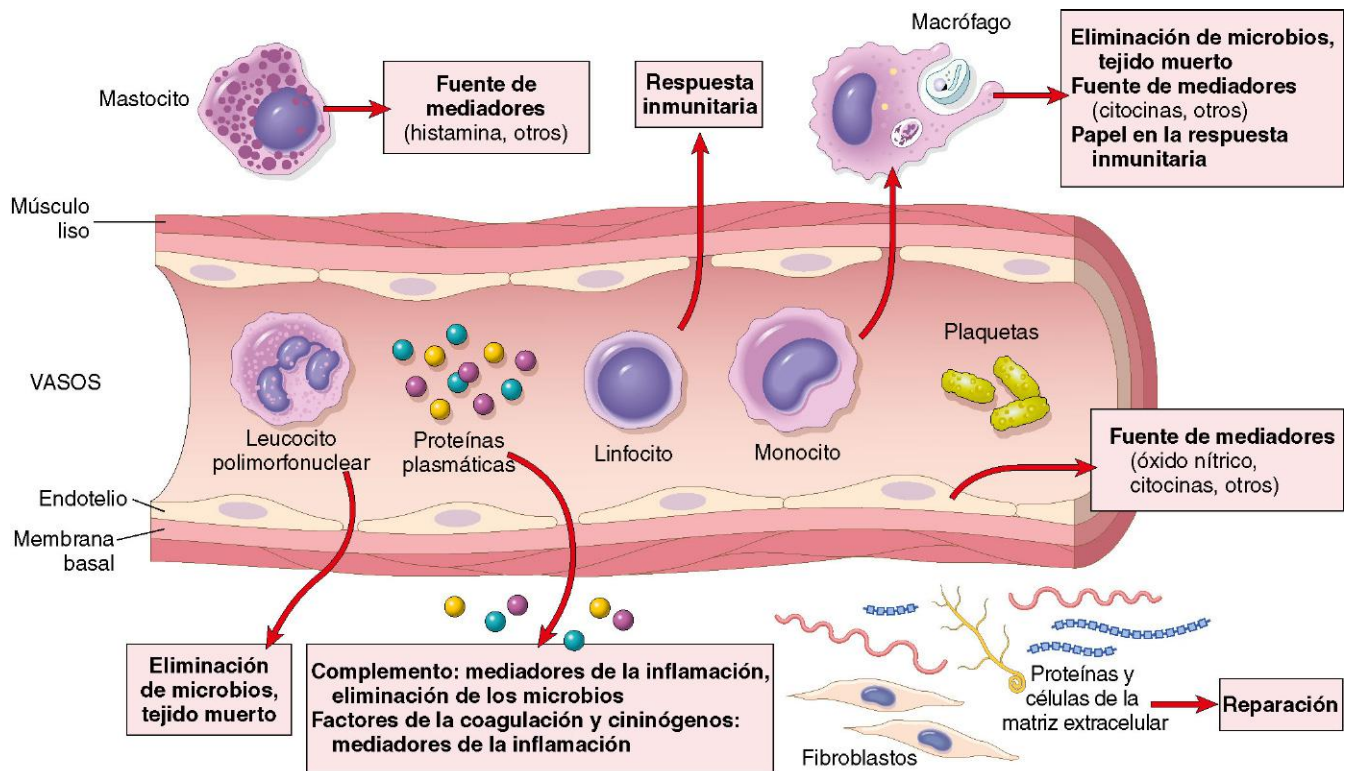


Figura 2-1 Componentes de las respuestas inflamatorias agudas y crónicas, y sus principales funciones. En este capítulo se describe la implicación de estas células y sus moléculas en la inflamación.

y la reparación (fig. 2-1). Antes de analizar en detalle el proceso de la inflamación, a continuación se recuerdan algunas de las características básicas.

La inflamación puede ser aguda o crónica (tabla 2-1). La aguda aparece de forma rápida y dura poco, en general de unos pocos minutos a unos días; se caracteriza por la exudación de proteínas plasmáticas y líquido, y por la acumulación, predominantemente, de leucocitos. La inflamación crónica puede ser más insidiosa, dura más tiempo (días a años), y se caracteriza por la presencia de linfocitos y macrófagos con proliferación vascular y fibrosis (cicatriz) asociadas. Sin embargo, como se comenta más adelante, estas dos formas básicas de inflamación pueden coexistir y muchas variables modifican su evolución y aspecto histológico.

La inflamación es inducida por mediadores químicos producidos por las células huésped en respuesta a los estímulos lesivos. Cuando un microbio penetra en un tejido o este sufre lesiones, las células residentes, sobre todo los macrófagos, aunque también las células dendríticas, los mastocitos y otros tipos celulares,

perciben la presencia de infección o lesión. Estas células secretan moléculas (citocinas y otros mediadores), que inducen y regulan la consiguiente respuesta inflamatoria. Los mediadores inflamatorios se producen también a partir de las proteínas plasmáticas que reaccionan con los microbios o tejidos lesionados. Algunos de estos mediadores estimulan la salida de plasma y el reclutamiento de los leucocitos circulantes hacia el lugar en el que se localiza el agente lesivo. Los leucocitos reclutados se activan y tratan de eliminar el agente lesivo mediante fagocitosis. Un efecto secundario poco afortunado de la activación de los leucocitos puede ser la lesión de los tejidos normales del huésped.

Entre las manifestaciones externas de la inflamación, que con frecuencia se conocen como sus signos cardinales, se encuentran el calor, el eritema (rubor), la tumefacción (tumor), el dolor y la pérdida de función. Los cuatro primeros de estos signos fueron descritos hace más de 2.000 años por un enciclopedista romano llamado Celso, que escribió el famoso texto *De Medicina*, mientras que el quinto fue añadido por Rudolf Virchow, considerado el «padre de la anatomía patológica moderna», a finales del siglo XIX. Estas manifestaciones tienen lugar como consecuencia de los cambios vasculares, así como del reclutamiento y de la activación de los leucocitos, como se describe a continuación.

La inflamación normalmente está controlada y es autolimitada. Los mediadores y las células se activan solo en respuesta al estímulo lesivo y duran poco tiempo, y se degradan o inactivan cuando se elimina el agente lesivo. Además, se activan una serie de mecanismos antiinflamatorios. Si no es posible eliminar con rapidez el agente lesivo, puede producirse inflamación crónica, algo que puede tener graves consecuencias patológicas.

Tabla 2-1 Características de la inflamación aguda y crónica

Característica	Aguda	Crónica
Aparición	Rápida: minutos a horas	Lenta: días
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monocitos/macrófagos y linfocitos
Lesión tisular; fibrosis	Suele ser leve y autolimitada	Suele ser grave y progresiva
Signos locales y sistémicos	Prominentes	Menos prominentes; pueden ser sutiles

RESUMEN

Características generales de la inflamación

- La inflamación es una respuesta defensiva del huésped ante invasores extraños y tejido necrótico, aunque, por sí misma, también puede ser capaz de ocasionar lesiones tisulares.
- Los principales componentes de la inflamación son una reacción vascular y una respuesta celular; ambas se activan gracias a mediadores derivados de proteínas plasmáticas y diversas células.
- Los pasos de la respuesta inflamatoria se pueden recordar como las cinco R: 1) reconocimiento del agente lesivo; 2) reclutamiento de los leucocitos; 3) retirada del agente; 4) regulación (control) de la respuesta, y 5) resolución (reparación).
- La evolución de la inflamación aguda puede ser eliminación del estímulo nocivo, seguida de una reducción de la reacción y reparación del tejido lesionado o de daño persistente con inflamación crónica.

INFLAMACIÓN AGUDA

La respuesta inflamatoria aguda permite la llegada rápida de leucocitos y proteínas plasmáticas al lugar de la lesión. Cuando llegan, los leucocitos eliminan los invasores e inician el proceso de digestión para liberarse de los tejidos necróticos.

La inflamación aguda tiene dos componentes fundamentales (fig. 2-2):

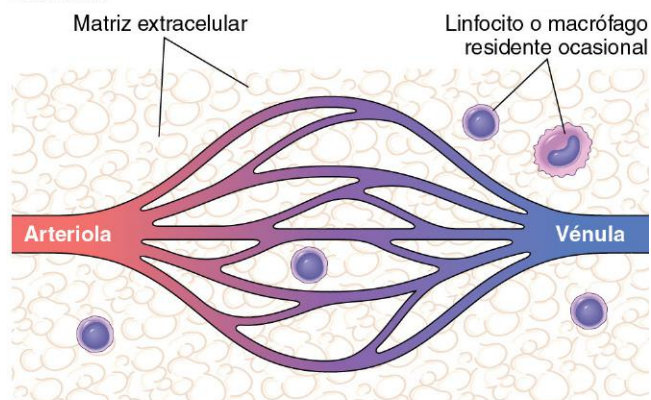
- **Cambios vasculares:** alteraciones en el calibre de los vasos que incrementan el flujo de sangre (vasodilatación) y cambios en la pared vascular que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas (aumento de la permeabilidad vascular). Además, las células endoteliales se activan, lo que aumenta la adhesión de los leucocitos y permite su migración a través de la pared vascular.
- **Acontecimientos celulares:** migración de los leucocitos desde la circulación y su acumulación en el foco de la lesión (reclutamiento celular), seguida de la activación de leucocitos, que les permite eliminar el agente lesivo. Los principales leucocitos en la inflamación aguda son los neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares).

Estímulos para la inflamación aguda

Las reacciones inflamatorias agudas se pueden activar mediante distintos estímulos:

- Las **infecciones** (bacterianas, fúngicas, víricas, parasitarias) se encuentran entre las causas más frecuentes e importantes desde una perspectiva médica de la inflamación.
- Los **traumatismos** (cerrados o penetrantes) y otros agentes físicos y químicos (p. ej., lesiones térmicas, como quemaduras o congelación; irradiación; toxicidad por determinadas sustancias químicas medioambientales) dañan las células huésped e inducen reacciones inflamatorias.
- La **necrosis tisular** (de cualquier causa), incluida la isquemia (como sucede en el infarto de miocardio) y las agresiones físicas y químicas.
- Los **cuerpos extraños** (astillas, suciedad, suturas, depósitos de cristales).

NORMAL



INFLAMADO

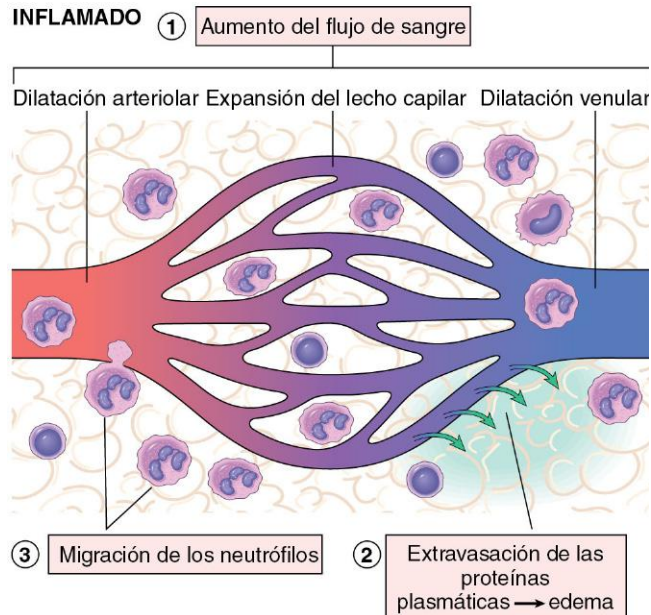


Figura 2-2 Reacciones vasculares y celulares de la inflamación aguda. Las principales manifestaciones locales de la inflamación aguda son, comparadas con la normalidad: 1) dilatación vascular y aumento del flujo (que provoca eritema y calor); 2) extravasación del líquido del plasma y de las proteínas (edema), y 3) migración y acumulación de leucocitos (sobre todo neutrófilos).

- Las **reacciones inmunitarias** (también llamadas *reacciones de hipersensibilidad*) frente a sustancias medioambientales o tejidos propios. Dado que, con frecuencia, no se consigue eliminar o evitar los estímulos responsables de estas respuestas inflamatorias, estas reacciones suelen persistir y adquieren rasgos de inflamación crónica. En ocasiones se emplea el término «enfermedad inflamatoria de mediación inmunitaria» para describir este grupo de trastornos.

Aunque cada uno de estos estímulos puede inducir reacciones con algunas características distintivas, en general, todas las reacciones inflamatorias presentan los mismos rasgos básicos.

En esta sección, se describe, en primer lugar, el reconocimiento de los estímulos inflamatorios por parte del huésped, a continuación las reacciones típicas de la inflamación aguda y sus características morfológicas, y, por último, los mediadores químicos responsables de estas reacciones.

Reconocimiento de los microbios, de las células necróticas y de sustancias extrañas

Una duda fundamental en relación con la activación de la respuesta del huésped es cómo reconocen las células la presencia de agentes con capacidad lesiva, como microbios en los tejidos. Se postuló que los microbios y las células muertas deben inducir algún tipo de «señales de peligro» que los distinguen de los tejidos normales y movilizan la respuesta del huésped. Ahora se ha establecido que los *fagocitos*, las *células dendríticas* (*células del tejido conjuntivo* y los *órganos que capturan los microbios e inician las respuestas frente a ellos*) y muchas otras células, como las *epiteliales*, expresan receptores que están diseñados para percibir la presencia de patógenos infecciosos y sustancias liberadas por las células muertas. Estos receptores han sido denominados «receptores de reconocimiento de patrones», porque reconocen estructuras (p. ej., patrones moleculares) comunes a muchos microbios o células muertas. Las dos familias de estos receptores más importantes son:

- Los *receptores de tipo Toll* (TLR) son sensores microbianos que se llaman igual que el miembro fundador que recibió el nombre *Toll* y que se descubrió en *Drosophila*. Existen 10 TLR en los mamíferos, que reconocen los productos de las bacterias (como endotoxinas y ácido desoxirribonucleico [ADN] bacteriano), virus (como el ácido ribonucleico [ARN] de doble

cadena) y otros patógenos (fig. 2-3, A). Los TLR se localizan en las membranas plasmáticas y los endosomas, de forma que pueden detectar los microbios extracelulares y digeridos. Son complementados por unas moléculas citoplásmicas y de membrana de diversas familias, que también reconocen los productos microbianos. Los TLR y los demás receptores reconocen productos de distintos tipos de microbios, de forma que aportan defensas, básicamente, contra todas las clases de patógenos infecciosos. El reconocimiento de los microbios por estos receptores activa factores de transcripción que estimulan la producción de una serie de proteínas secretadas y de membrana. Entre ellas se encuentran mediadores de la inflamación, citocinas antiviricas (interferones), y proteínas que inducen la activación de los linfocitos y respuestas inmunitarias incluso más potentes. Se volverá a hablar de los TLR en el capítulo 4, al describir la inmunidad innata, que es la defensa precoz frente a las infecciones.

- El *inflamasoma* es un complejo citoplásmico constituido por múltiples proteínas, que reconoce los productos de las células muertas, como el ácido úrico y el trifosfato de adenosina (ATP) extracelular, además de cristales y otros productos microbianos. La activación del inflamasoma causa la activación de la enzima llamada caspasa 1, que degrada las formas precursoras de la citocina inflamatoria interleucina 1 β

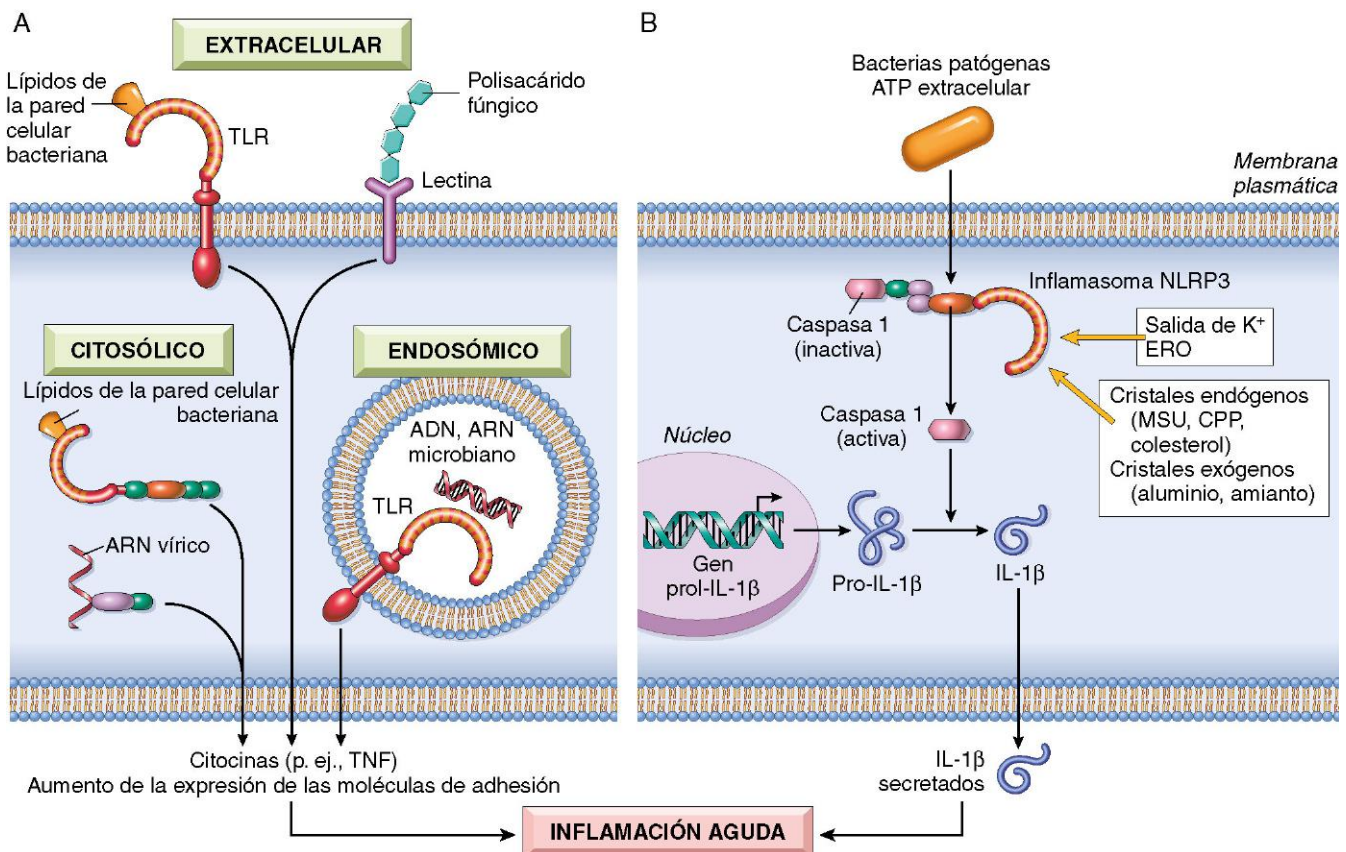


Figura 2-3 Sensores de los microbios y células muertas: los fagocitos, las células dendríticas y muchos tipos de células epiteliales expresan distintas clases de receptores que perciben la presencia de los microbios y células muertas. **A. Receptores de tipo Toll** (TLR) localizados en la membrana plasmática, así como en los endosomas y otros receptores de las membranas citoplásmicas y plasmática (miembros de otras familias distintas de los TLR) reconocen productos de las distintas clases de microbios. Las proteínas que se producen tras la activación de los TLR realizan numerosas funciones, pero solo se muestra su papel en la inflamación. **B. El inflamasoma** es un complejo de proteínas que reconoce los productos de las células muertas y algunos microbios e induce la secreción de la interleucina 1 (IL-1) con actividad biológica. El inflamasoma está constituido por una proteína sensora (una proteína rica en leucina llamada NLRP3), un adaptador y la enzima caspasa 1, que se convierte de una forma inactiva a otra activa. (Obsérvese que los inflamasomas son distintos de los fagolisosomas, que también aparecen en el citoplasma, pero que son vesículas que realizan distintas funciones en la inflamación, como se comenta más adelante en este capítulo.) ATP, trifosfato de adenosina; CPP, pirofosfato cálcico; ERO, especies reactivas del oxígeno; MSU, urato monosódico; TNF, factor de necrosis tumoral.

(IL-1 β) para dar origen a su forma activa (fig. 2-3, B). Como se comenta más adelante, IL-1 es un importante mediador del reclutamiento de leucocitos en la respuesta inflamatoria aguda, y los leucocitos fagocitan y destruyen las células muertas. La enfermedad articular, la gota, se debe al depósito de cristales de urato, que son ingeridos por los fagocitos y activan el inflamasoma, con la consiguiente producción de IL-1 e inflamación aguda. Los antagonistas de IL-1 son tratamientos eficaces de la gota resistente al tratamiento antiinflamatorio convencional. Estudios recientes han demostrado que los cristales de colesterol y los ácidos grasos libres también activan el inflamasoma, lo que sugiere que IL-1 tiene un papel en algunas enfermedades frecuentes, como la aterosclerosis (asociada al depósito de cristales de colesterol en las paredes vasculares) y la diabetes de tipo 2 asociada a obesidad. Este hallazgo plantea la posibilidad de tratar estos cuadros mediante el bloqueo de IL-1.

Las funciones de estos sensores se describen a lo largo de todo el capítulo. A continuación, se describen las principales reacciones de la inflamación aguda.

Cambios vasculares

Las principales reacciones vasculares de la inflamación aguda son el aumento tanto del flujo de sangre secundario a vasodilatación como de la permeabilidad vascular, con el fin de incrementar la presencia de células y proteínas de la sangre en los focos de infección y lesión. Aunque el encuentro inicial del agente lesivo, como un microbio, se produce con los macrófagos y otras células en el tejido conjuntivo, las reacciones vasculares estimuladas por estas interacciones ocurren con rapidez y dominan la fase precoz de la respuesta.

Cambios en el calibre y flujo vasculares

Los cambios en los vasos sanguíneos comienzan rápidamente tras la infección o lesión, aunque evolucionan a una velocidad variable, en función de la naturaleza y de la gravedad del estímulo inflamatorio original.

- Tras una vasoconstricción temporal (que dura unos segundos), se produce una vasodilatación arteriolar, que aumenta el flujo de sangre local y determina la congestión de los lechos capilares distales (v. fig. 2-2). Esta expansión vascular es la causa del enrojecimiento (*eritema*) y calor típicos de la inflamación aguda, ya descritos cuando se comentaron los signos cardinales de la inflamación.
- La microvasculatura se vuelve más permeable, y el líquido rico en proteínas sale hacia los tejidos extravasculares. Esto provoca un aumento de la concentración de eritrocitos en la sangre que fluye, que hace que la viscosidad de la misma sea mayor y que la velocidad de la circulación disminuya. Microscópicamente, estos cambios se traducen en la presencia de numerosos vasos pequeños dilatados ocupados por eritrocitos, proceso que es conocido como *estasis*.
- Cuando se desarrolla estasis, los leucocitos (sobre todo neutrófilos) se empiezan a acumular a lo largo de la superficie endotelial vascular —en un proceso denominado *marginación*—. Este es el primer paso del viaje de los leucocitos a través de la pared vascular para llegar al tejido intersticial (descrito más adelante).

Aumento de la permeabilidad vascular

Al aumentar la permeabilidad vascular, se produce un desplazamiento de líquido rico en proteínas e incluso células de la sangre hacia los tejidos extravasculares (fig. 2-4). Este hecho incrementa la presión osmótica del líquido intersticial, lo que permite un

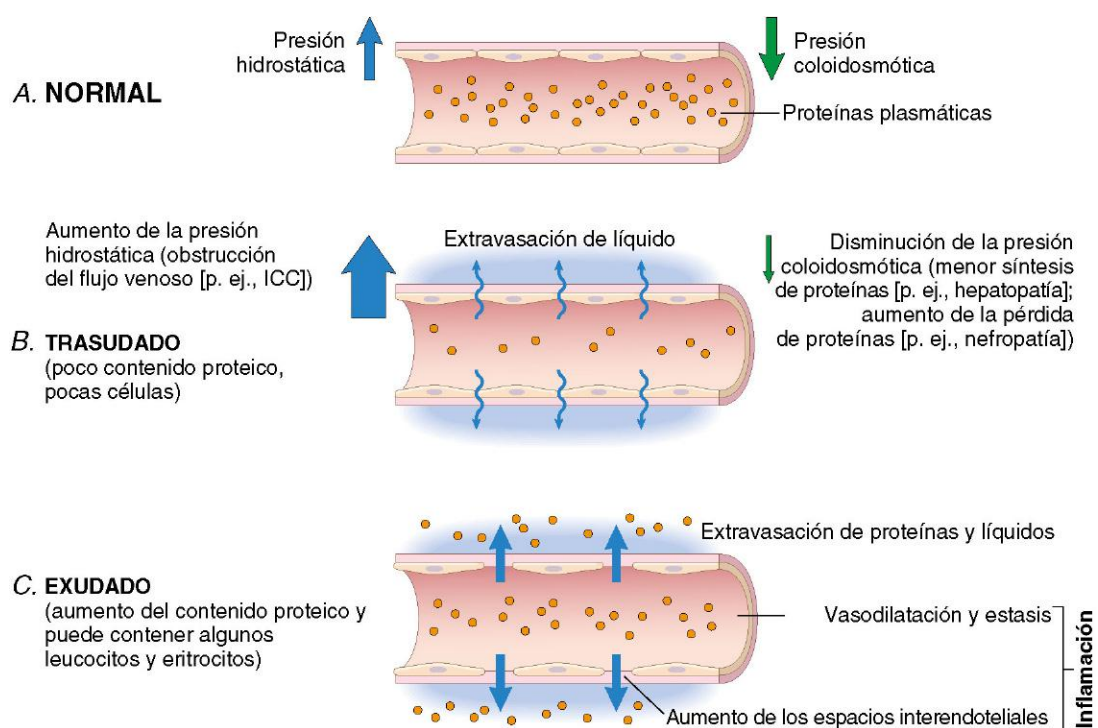


Figura 2-4 Formación de trasudados y exudados. A. La presión hidrostática normal (flechas azules) mide unos 32 mmHg en el extremo arterial del lecho capilar y 12 mmHg en el extremo venoso; la presión coloidosmótica media de los tejidos mide unos 25 mmHg aproximadamente (flechas verdes), que es casi igual que la presión capilar media. Por tanto, el flujo neto de líquido a través del lecho vascular es prácticamente nulo. B. Se forma un trasudado cuando sale líquido por aumento de la presión hidrostática o reducción de la presión osmótica. C. Se forma exudado en la inflamación porque la permeabilidad vascular aumenta como consecuencia del incremento en los espacios interendoteliales. ICC, insuficiencia cardíaca congestiva.

mayor flujo de salida del agua de la sangre hacia los tejidos. La acumulación de líquido rico en proteínas se denomina *exudado*. Se deben distinguir los exudados de los *trasudados*, que son acumulaciones de líquido intersticial secundarias al aumento de la presión hidrostática, en general como consecuencia de un menor retorno venoso. Los trasudados típicos contienen bajas concentraciones de proteínas y pocas células sanguíneas, o ninguna. La acumulación de líquido en los espacios extravasculares, tanto en forma de trasudado como de exudado, provoca *edema* tisular. Aunque los exudados son típicos de la inflamación, el trasudado se acumula en distintos procesos no inflamatorios, que se recogen en la figura 2-4 y se describen en detalle en el capítulo 3.

Varios mecanismos pueden contribuir al aumento de la permeabilidad vascular observado en las reacciones inflamatorias agudas:

- La *contracción de las células endoteliales que genera hendiduras intercelulares en las vénulas poscapilares* es la causa más frecuente de aumento de la permeabilidad vascular. La contracción de las células endoteliales tiene lugar rápidamente tras la unión de histamina, bradicinina, leucotrienos y muchos otros mediadores a receptores específicos y, en general, dura poco tiempo (15-30 min). Se puede observar una retracción más lenta y prolongada de las células endoteliales en relación con cambios del citoesqueleto, inducida por algunas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Esta reacción puede tardar 4-6 h en desarrollarse tras el estímulo inicial y persiste 24 h o más.
- La *lesión endotelial* determina la extravasación vascular porque produce necrosis y desprendimiento de células endoteliales. Estas resultan lesionadas tras una agresión grave, como sucede en las quemaduras y algunas infecciones. En la mayor parte de los casos, la extravasación comienza inmediatamente después de la lesión y persiste varias horas (o días) hasta que los vasos lesionados sufren trombosis o son reparados. Se pueden afectar las vénulas, los capilares y las arteriolas, según el lugar de la lesión. Asimismo, las lesiones directas de las células endoteliales pueden ocasionar una extravasación tardía prolongada, que comienza con un retraso de 2-12 h, dura varias horas o incluso días, y afecta a las vénulas y los capilares. Ejemplos de este tipo son las lesiones térmicas moderadas o leves, algunas toxinas bacterianas y la radiación X o ultravioleta (p. ej., una quemadura solar ha amargado a muchas personas la noche tras pasar un día al sol). Las células endoteliales pueden resultar dañadas como consecuencia de la acumulación de leucocitos a lo largo de la pared del vaso. Los leucocitos activados liberan muchos mediadores tóxicos, como se comenta más adelante, que pueden provocar lesiones o desprendimiento endotelial.
- El *aumento de la transcitosis* de proteínas por una vía vesicular intracelular hace que la permeabilidad de las vénulas sea mayor, sobre todo tras la exposición a determinados mediadores, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La transcitosis se produce a través de unos canales formados por la fusión de vesículas intracelulares.
- *Extravasación desde los vasos sanguíneos neoformados*. Como se comenta más adelante, la reparación tisular implica la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénia). Estos brotes vasculares siguen siendo permeables hasta que las células endoteliales que proliferan maduran lo suficiente como para formar uniones intercelulares. Las células endoteliales nuevas expresan más receptores para los mediadores vasoactivos, y algunos de estos factores estimuladores de la angiogénia (p. ej., VEGF) también inducen de forma directa un aumento de la permeabilidad vascular.

Aunque estos mecanismos de permeabilidad vascular son separables, todos ellos pueden participar en la respuesta frente a un estímulo concreto. Por ejemplo, en una quemadura térmica, la extravasación se debe a una contracción endotelial de mecanismo químico y también a las lesiones directas y mediadas por los leucocitos de las células endoteliales.

Respuestas de los vasos linfáticos

En la respuesta inflamatoria participan, además de los sanguíneos, los vasos linfáticos. En la inflamación se produce un aumento del flujo de linfa, que contribuye a drenar el líquido de edema, los leucocitos y los restos celulares del espacio extravascular. En las reacciones inflamatorias graves, sobre todo frente a los microbios, los linfáticos pueden transportar el agente lesivo y contribuir a su diseminación. Los linfáticos pueden sufrir una inflamación secundaria (*linfangitis*), que es posible que también afecte a los ganglios de drenaje (*linfadenitis*). Los ganglios inflamados suelen estar aumentados de tamaño por la hiperplasia de los folículos linfoides, así como por el mayor número de linfocitos y células fagocíticas que revisten los senos de los ganglios. Esta constelación de cambios patológicos se conoce como linfadenitis reactiva o inflamatoria (v. capítulo 11). Para los médicos, la presencia de cordones rojizos cerca de una herida cutánea es un signo característico de infección de la herida. Estos cordones siguen el trayecto de los vasos linfáticos y son diagnósticos de linfangitis; se pueden asociar a un aumento de tamaño doloroso de los ganglios de drenaje, lo que sería indicativo de linfadenitis.

RESUMEN

Reacciones vasculares en la inflamación aguda

- La vasodilatación es inducida por mediadores químicos, como la histamina (descrito más adelante) y provoca eritema y la estasis del flujo de sangre.
- La permeabilidad vascular aumenta por la histamina, las cininas y otros mediadores, que generan agujeros entre las células endoteliales; por lesión endotelial directa o mediada por los leucocitos; y por aumento de la salida de líquidos a través del endotelio. Este incremento de la permeabilidad permite a las proteínas plasmáticas y a los leucocitos acceder a los focos de infección o daño tisular; la extravasación de líquido de los vasos sanguíneos provoca edema.

Acontecimientos celulares: reclutamiento y activación de los leucocitos

Como se comentó antes, una importante función de la respuesta inflamatoria es aportar leucocitos al lugar de la lesión y activarlos. Los leucocitos ingieren los agentes lesivos, destruyen las bacterias y otros microbios, y eliminan los tejidos necróticos y cuerpos extraños. El precio que se debe pagar por la capacidad defensiva de los leucocitos es que, cuando se activan, pueden ocasionar lesiones tisulares y prolongar la inflamación, dado que los productos de los leucocitos que destruyen los microbios también pueden lesionar los tejidos normales del huésped. Por tanto, entre los mecanismos defensivos del huésped están sistemas de comprobación y equilibrio orientados a garantizar que los leucocitos se recluten y activen exclusivamente cuando y donde sean necesarios (p. ej., en respuesta a invasores extraños y tejidos muertos). La activación sistémica de los leucocitos puede tener consecuencias negativas, como se observa en el shock séptico (v. capítulo 3).

Reclutamiento de los leucocitos

Los leucocitos normalmente fluyen con rapidez por la sangre, y en la inflamación es preciso que se detengan y lleguen al lugar donde se encuentra el agente lesivo o el foco de daño tisular, que típicamente se encuentran localizados fuera de los vasos. La secuencia de acontecimientos durante el reclutamiento de los leucocitos desde la luz vascular al espacio extravascular incluye: 1) marginación y rodamiento a lo largo de la pared vascular; 2) adhesión firme al endotelio; 3) trans migración entre las células endoteliales, y 4) migración hacia los tejidos intersticiales en la dirección del estímulo quimiotáctico (fig. 2-5). El rodamiento, la adhesión y la trans migración vienen mediados por las interacciones de las moléculas de adhesión en la superficie de los leucocitos y las células endoteliales (v. más adelante). Los mediadores químicos —sustancias quimiotácticas y algunas citocinas— afectan a estos procesos mediante la modulación de la expresión de superficie y la afinidad de unión de las moléculas de adhesión y porque estimulan el movimiento direccional de los leucocitos.

Marginación y rodamiento. Conforme la sangre fluye desde los capilares a las vénulas poscapilares, las células circulantes son barridas por el flujo laminar contra la pared del vaso. Como los eritrocitos son más pequeños y se suelen desplazar con más rapidez que los leucocitos de mayor tamaño, estos últimos son empujados de la columna axila central y tienen más oportunidades de interactuar con las células endoteliales de revestimiento, sobre todo cuando aparece estasis. Este proceso de acumulación de los leucocitos en la periferia de los vasos se llama *marginación*. Si las células endoteliales son activadas por las citocinas y otros mediadores producidos a nivel local, expresan moléculas de adhesión, a las cuales se unen de forma laxa los leucocitos. Estas células se unen y se separan, comenzando, de este modo, a rodar sobre la superficie endotelial, en el proceso llamado *rodamiento*.

Las interacciones débiles y temporales implicadas en este fenómeno de rodamiento vienen mediadas por la familia de moléculas de adhesión llamadas *selectinas* (tabla 2-2). Las selectinas son receptores expresados en los leucocitos y el endotelio, y contienen un dominio extracelular que se liga a los azúcares (por eso parte del nombre es *lectina*). Los tres miembros de esta familia son la E-selectina (llamada también CD62E), que se expresa en las células endoteliales; la P-selectina (CD62P), expresada en las plaquetas y el endotelio, y la L-selectina (CD62L) de la superficie de la mayoría de los leucocitos. Las selectinas se unen a oligosacáridos con residuos sialil (p. ej., sialil-Lewis X en los leucocitos), que se unen a las glucoproteínas similares a la mucina de distintas células. Típicamente, las selectinas endoteliales se expresan en pequeña cantidad o no aparecen en absoluto en el endotelio no activado, pero sufren una regulación al alza tras la estimulación por las citocinas y otros mediadores. Por tanto, la unión de los leucocitos al endotelio queda limitada, en gran medida, a los focos de infección o daño tisular (porque allí se expresan los mediadores). Por ejemplo, en las células endoteliales no activadas, la P-selectina se encuentra, principalmente, dentro de los corpúsculos de Weibel-Palade intracelulares; sin embargo, a los pocos minutos de la exposición a mediadores, como la histamina o la trombina, la P-selectina se expresa en la superficie celular, donde facilita la unión de los leucocitos. De un modo parecido, la E-selectina y el ligando de la L-selectina, que no se expresan en el endotelio normal, son inducidos tras la estimulación por las citocinas IL-1 y TNF.

Adhesión. Los leucocitos que se desplazan rodando por el endotelio pueden percibir los cambios sufridos por este e inician el siguiente paso de la reacción de los leucocitos, que es una *adhesión* firme a la superficie endotelial. Este proceso viene mediado por la interacción entre las *integrinas* que se expresan sobre las superficies de los leucocitos y los correspondientes ligandos en las células endoteliales (v. fig. 2-5 y tabla 2-2). Las integrinas son

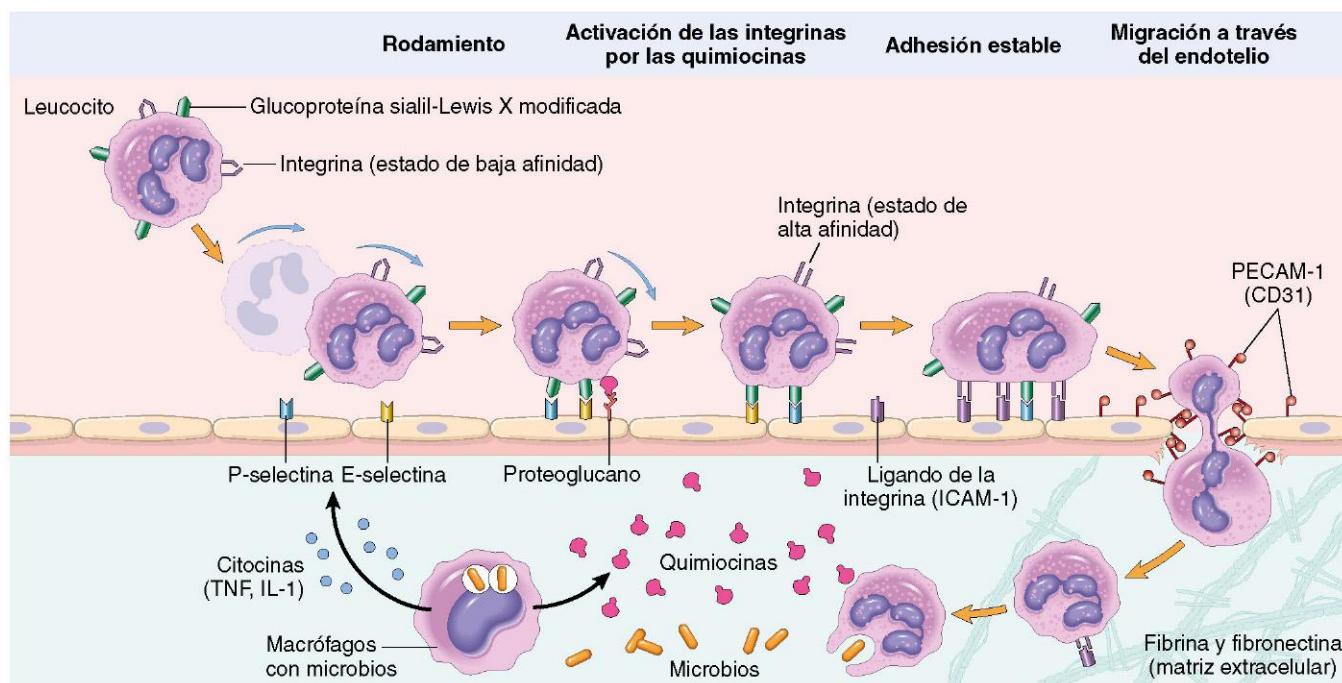


Figura 2-5 Mecanismos de la migración de leucocitos a través de los vasos sanguíneos. Los leucocitos (en la imagen se muestran neutrófilos) primero ruedan, luego se activan y se adhieren al endotelio, para, posteriormente, trans migrar a través del endotelio, atravesar la membrana basal y migrar hacia las sustancias quimiotácticas que se originan en la fuente de lesión. Distintas moléculas juegan papeles predominantes en los distintos pasos del proceso: las selectinas en el rodamiento, las quimiocinas (que se suelen presentar ligadas a los proteoglicanos) en la activación de los neutrófilos para aumentar la avidéz de las integrinas, las integrinas en la adhesión firme y CD31 (PECAM-1) en la trans migración. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; IL-1, interleucina 1; PECAM-1, molécula de adhesión entre las plaquetas y las células endoteliales 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

Tabla 2-2 Moléculas de adhesión endoteliales y leucocíticas

Molécula endotelial	Molécula leucocítica	Principal(es) función(es)
Selectinas y ligandos de selectinas		
P-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento
E-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento y adhesión
GlyCam-1, CD34	L-selectina*	Rodamiento (neutrófilos, monocitos)
Integrinas y ligandos de integrinas		
ICAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrinas CD11/CD18 (LFA-1, Mac-1)	Adhesión firme, detención, trans migración
VCAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrina VLA-4	Adhesión
Otras		
CD31	CD31 (interacción homotípica)	Trans migración de los leucocitos a través del endotelio

*La L-selectina participa también en la unión de los linfocitos circulantes a las vénulas de endotelio alto en los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides mucosos, con el consiguiente acogimiento en estos tejidos de los linfocitos.
ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; LFA-1, antígeno 1 asociado a la función leucocítica; Mac-1, antígeno 1 de los macrófagos; VCAM-1, molécula de adhesión 1 de las células vasculares; VLA-4, antígeno muy tardío 4.

glucoproteínas heterodímeros transmembranosos que median en la adhesión de los leucocitos al endotelio y de distintas células a la MEC. En condiciones normales, se expresan en una concentración baja en las membranas plasmáticas de los leucocitos y no se unen a ligandos específicos hasta que los leucocitos son activados por las quimiocinas.

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas secretadas por muchas células en los focos de inflamación y se expresan en la superficie endotelial (las citocinas se describen más adelante en este capítulo). Cuando los leucocitos adheridos se encuentran con las quimiocinas expresadas, las células se activan, y sus integrinas sufren cambios de conformación y se agregan juntas, lo que las convierte en formas de alta afinidad. Al mismo tiempo, otras citocinas, sobre todo el TNF y la IL-1 (que también se secretan en focos de infección y lesión), activan las células endoteliales para aumentar la expresión de los ligandos para las integrinas. Entre estos ligandos están las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), que se une al antígeno asociado a la función de las integrinas del leucocito 1 (LFA-1) (denominada también CD11a/CD18) y el antígeno de los macrófagos 1 (Mac-1) (p. ej., CD11b/CD18) y la molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1), que se une al antígeno muy tardío de las integrinas 4 (VLA-4) (v. tabla 2-2). La unión de las integrinas con sus ligandos transmite señales a los leucocitos, que dan lugar a cambios esqueléticos implicados en una unión firme al sustrato. Por eso, el resultado neto del aumento de la afinidad por las integrinas mediado por las integrinas y el aumento de la expresión de los ligandos de las integrinas es la unión estable de los leucocitos a las células endoteliales en los focos de inflamación.

Trans migración. Tras detenerse en la superficie endotelial, los leucocitos migran a través de la pared vascular, principalmente deslizándose entre las células en la zona de las uniones intercelulares. Esta extravasación de los leucocitos, conocida como *diapédesis*, se produce, principalmente, en las vénulas de la vasculatura sistémica; también se ha descrito en los capilares de la circulación pulmonar. La migración de los leucocitos viene mediada por las quimiocinas elaboradas en los tejidos extravasculares, que estimulan el desplazamiento de los leucocitos a favor de gradiente químico. Además, la molécula de adhesión entre las plaquetas y las células endoteliales 1 (PECAM-1) (también llamada CD31), una molécula de adhesión celular expresada en los leucocitos y las células endoteliales, media en los fenómenos de unión necesarios para que los leucocitos atraviesen el endotelio. Tras hacerlo, los leucocitos secretan

colagenasas, que les permiten atravesar la membrana basal vascular.

Quimiotaxia. Tras extravasarse de la sangre, los leucocitos se desplazan hacia los lugares de infección o lesión a lo largo de un gradiente químico, en un proceso denominado *quimiotaxia*. Entre las sustancias endógenas y exógenas que pueden ser quimiotácticas para los leucocitos destacan:

- Productos bacterianos, sobre todo péptidos con un extremo terminal *N*-formilo-metionina
- Citocinas, sobre todo las pertenecientes a la familia de las quimiocinas
- Componentes del sistema del complemento, sobre todo C5
- Productos de la vía de las lipooxigenasas del metabolismo del ácido araquidónico (AA), especialmente leucotrieno B4 (LTB4)

Estos mediadores, que se describen detalladamente a continuación, son elaborados en respuesta a las infecciones y lesiones tisulares, así como durante las reacciones inmunológicas. La infiltración leucocítica en todas estas situaciones se debe a las acciones de diversas combinaciones de mediadores.

Las moléculas quimiotácticas se unen a unos receptores específicos de la superficie celular, que activan el ensamblaje de los elementos contráctiles del citoesqueleto necesarios para el movimiento. Los leucocitos se desplazan extendiendo pseudópodos, que se anclan en la MEC y, posteriormente, tiran de la célula en la dirección de la extensión. La dirección de este movimiento está condicionada por la mayor densidad de receptores para quimiocinas en el margen de avance de la célula. Por eso, los leucocitos se desplazan hacia el lugar en el que son necesarios, donde quedan retenidos.

El tipo de leucocito que migra depende de la duración de la respuesta inflamatoria y del tipo de estímulo. En la mayoría de las inflamaciones agudas, predominan los neutrófilos en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 h y son sustituidos por monocitos a las 24-48 h (fig. 2-6). Varios factores justifican esta abundancia inicial de neutrófilos. Estas células son los leucocitos más abundantes en la sangre, responden con mayor rapidez a las quimiocinas y pueden unirse con mayor firmeza a las moléculas de adhesión, que se inducen con rapidez en las células endoteliales, como la P-selectina y la E-selectina. Además, cuando entran en los tejidos, los neutrófilos viven poco tiempo — mueren por apoptosis y desaparecen en un período de 24-48 h —, mientras que los mastocitos sobreviven más tiempo. Sin embargo, existen algunas excepciones a este patrón de infiltración celular. En algunas infecciones (p. ej., las

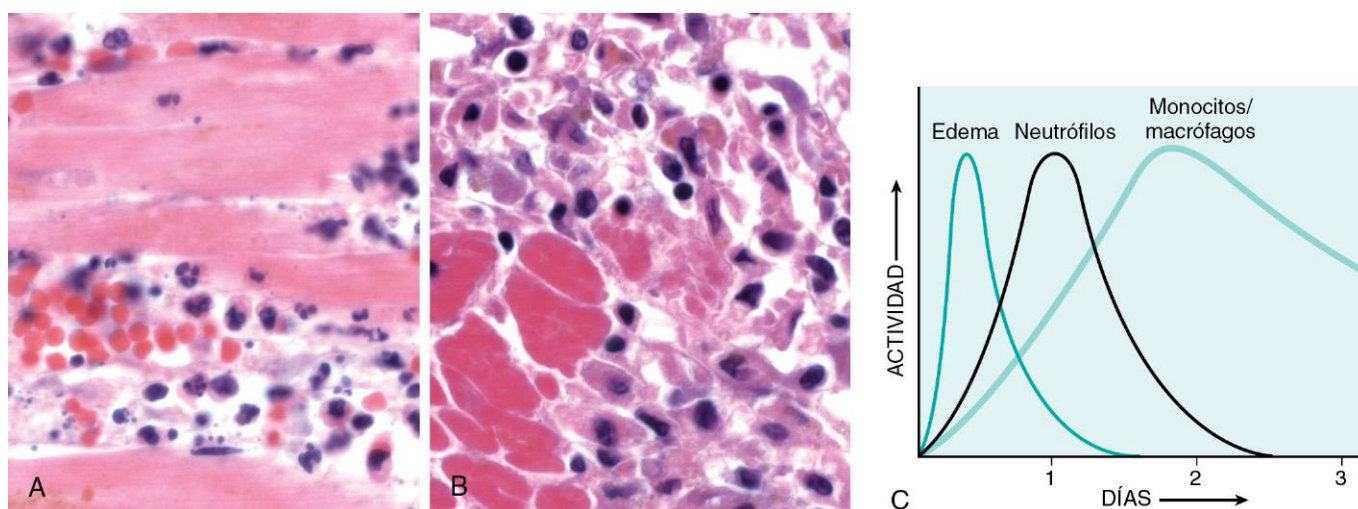


Figura 2-6 Naturaleza de los infiltrados leucocíticos en las reacciones inflamatorias. Las microfotografías muestran una reacción inflamatoria en la zona del miocardio tras una necrosis isquémica (infarto). **A.** Infiltrados precoces (neutrófilos) y vasos congestivos. **B.** Infiltrados celulares (mononucleares) tardíos. **C.** Cinética aproximada del edema y de la infiltración celular. Con fines de simplificación, se muestra el edema como una respuesta aguda temporal, aunque también se producen oleadas secundarias de edema tardío e infiltración por neutrófilos.

provocadas por organismos del grupo *Pseudomonas*), el infiltrado celular predominante corresponde a neutrófilos reclutados de forma continua durante varios días; en las infecciones víricas, las primeras células que llegan pueden ser los linfocitos, y en algunas reacciones de hipersensibilidad pueden predominar los eosinófilos.

RESUMEN

Reclutamiento de leucocitos a los focos de inflamación

- Los leucocitos son reclutados de la sangre hacia el tejido extravascular, donde se pueden encontrar los patógenos infecciosos o los tejidos lesionados, y son activados para realizar sus funciones.
- El reclutamiento de leucocitos es un proceso escalonado que incluye la unión laxa y el rodamiento sobre el endotelio (mediado por las selectinas); la unión firme al endotelio (mediada por las integrinas), y la migración a través de los espacios interendoteliales.
- Diversas citocinas inducen la expresión de selectinas y ligandos de la integrina en el endotelio (TNF, IL-1), aumentan la afección de las integrinas por sus ligandos (quimiocinas) y estimulan la migración direccional de los leucocitos (también quimiocinas); muchas de estas citocinas son elaboradas por los macrófagos tisulares y otras células en respuesta a los patógenos o tejidos lesionados.
- Los neutrófilos predominan en el infiltrado inflamatorio precoz y, posteriormente, son sustituidos por los macrófagos.

Activación leucocítica

Una vez que los leucocitos han sido reclutados al foco de infección o necrosis tisular, deben ser activados para que realicen sus funciones. Como se describe más adelante, entre los estímulos

para su activación se encuentran microbios, productos de las células necróticas y varios mediadores. Como se ha comentado antes, los leucocitos emplean diversos receptores para percibir la presencia de los microbios, las células muertas y las sustancias extrañas. La unión de estos receptores celulares induce una serie de respuestas en los leucocitos, que forman parte de las funciones defensivas normales y se agrupan dentro del término *activación leucocítica* (fig. 2-7). La activación leucocítica consigue amplificar las siguientes funciones:

- *Fagocitosis* de las partículas
- *Destrucción intracelular de los microbios fagocitados y las células muertas* por parte de las sustancias producidas en los fagocitos, incluidas las especies reactivas del oxígeno (ERO) y del nitrógeno, y las enzimas lisosómicas
- *Liberación de sustancias que destruyen los microbios extracelulares y los tejidos muertos*, que, básicamente, son las mismas que las producidas dentro de las vesículas fagocíticas. Un mecanismo recientemente descubierto por el que los neutrófilos destruyen los microbios extracelulares es la formación de «trampas» extracelulares.
- *Producción de mediadores*, incluidos los metabolitos del AA y las citocinas, que amplifican la reacción inflamatoria reclutando y activando más leucocitos

Fagocitosis. La fagocitosis incluye tres pasos (fig. 2-8): 1) *reconocimiento y unión de la partícula al leucocito responsable de su ingestión*; 2) *engullimiento, con la consiguiente formación de una vacuola fagocítica*, y 3) *destrucción y degradación del material ingerido*.

Los leucocitos se unen e ingieren la mayor parte de los microorganismos y células muertas mediante unos receptores de superficie específicos. Algunos de estos receptores reconocen componentes de los microbios y las células muertas, y otros, las proteínas del huésped llamadas *opsoninas*, que reciben los microbios y los dirigen para la fagocitosis (el proceso llamado *opsonización*). Las opsoninas más importantes son anticuerpos de la clase de la inmunoglobulina G (IgG) que se ligan a antígenos de la superficie microbiana, productos de degradación de la proteína del complemento C3 (descritos más adelante) y lectinas que ligan hidratos de carbono plasmáticos llamadas colectinas, que se unen a los grupos azúcar de la pared de las células microbianas. Estas

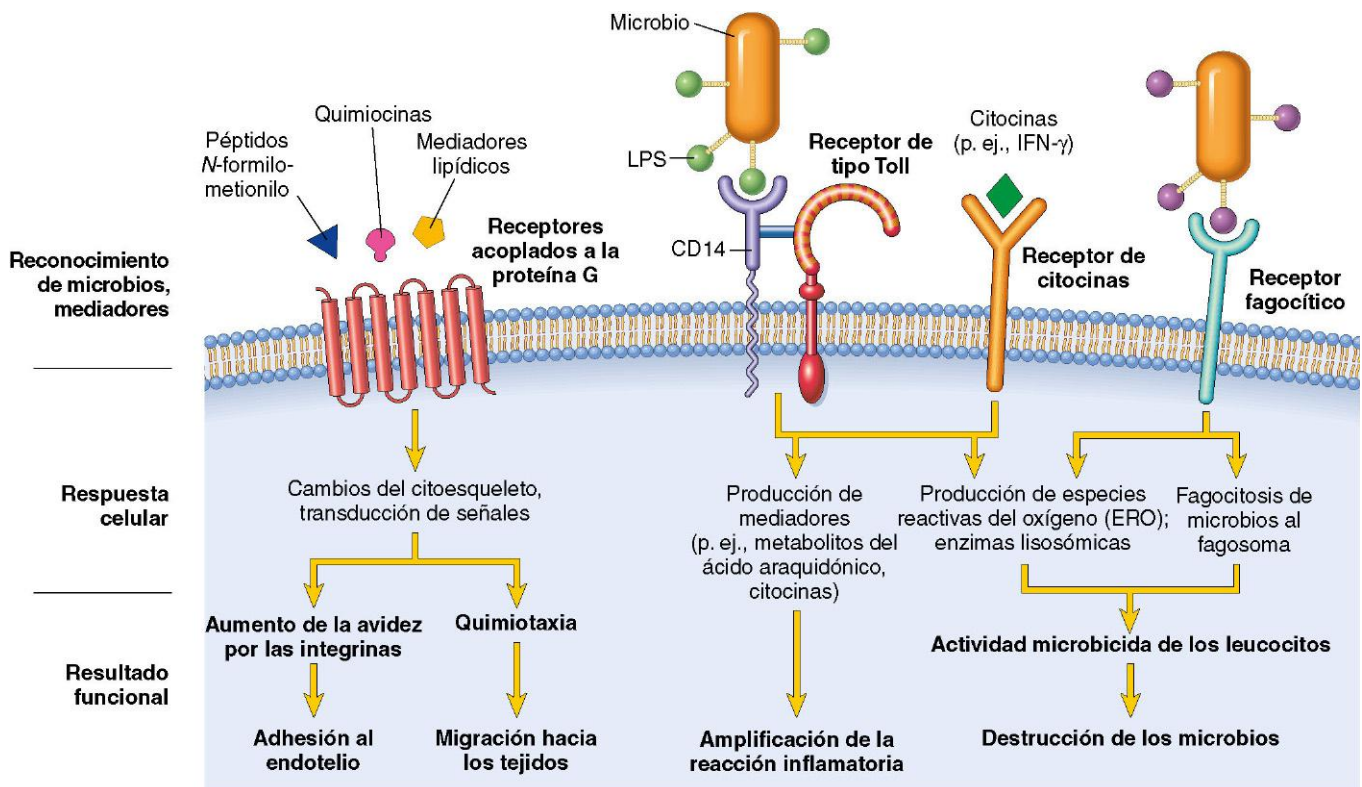


Figura 2-7 Activación de los leucocitos. Distintas clases de receptores de la superficie celular de los leucocitos reconocen distintos estímulos. Los receptores inician unas respuestas que median las funciones de los leucocitos. Solo se muestran algunos receptores (v. detalles en el texto). Los lipopolisacáridos (LPS) se unen, en primer lugar, a la proteína transportadora de LPS circulante (no se muestra). IFN- γ , interferón γ .

opsoninas pueden estar presentes en la sangre preparadas para revestir los microbios o ser elaboradas en respuesta a los mismos. Los leucocitos expresan receptores para las opsoninas que facilitan una rápida fagocitosis de los microbios revestidos. Entre estos receptores están el receptor Fc para las IgG (llamado Fc γ RI), los receptores 1 y 3 del complemento (CR1 y CR3, respectivamente) para los fragmentos del complemento y C1q para las colectinas.

La unión de las partículas opsonizadas a estos receptores estimula su engullimiento e induce la activación celular, que promueve la degradación de los microbios ingeridos. Durante el engullimiento, se extienden pseudópodos alrededor del objeto, hasta formar una vacuola fagocítica. A continuación, la membrana de la vacuola se fusiona con la de un gránulo lisosómico, lo que permite la descarga del contenido de los gránulos dentro del *fagolisosoma*.

Destrucción y degradación de los microbios fagocitados. La culminación de la fagocitosis de los microbios es la destrucción y degradación de las partículas ingeridas. Los pasos clave de esta reacción son la producción de sustancias microbicidas en los lisosomas y la fusión de los lisosomas con los fagosomas, lo que permite la exposición de las partículas ingeridas a los mecanismos destructivos de los leucocitos (v. fig. 2-8). Las principales sustancias microbicidas son las ERO y las enzimas lisosómicas. La producción de ERO se realiza en los siguientes tres pasos:

- La fagocitosis y la ocupación de diversos receptores celulares estimula el *estallido oxidativo*, también conocido como *explosión respiratoria*, caracterizado por un rápido aumento del consumo de oxígeno, catabolismo del glucógeno (glucogenólisis), un incremento de la oxidación de glucosa y la producción de

ERO. La generación de metabolitos del oxígeno se debe a la rápida activación de una nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH) oxidasa de los neutrófilos, denominada también *oxidasa de los fagocitos*, que oxida el NADPH y, durante el proceso, convierte el oxígeno en ión superóxido (O_2^-) (v. fig. 1-18, B, capítulo 1).

- Posteriormente, el superóxido se convierte en peróxido de hidrógeno ($O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$) mediante dismutación espontánea. Estas ERO actúan como radicales libres y destruyen los microbios por los mecanismos descritos en el capítulo 1.
- Las cantidades de H_2O_2 que se producen suelen resultar insuficientes para destruir la mayor parte de las bacterias (aunque la formación de superóxido y radicales hidroxilo puede resultar suficiente para conseguirlo). Sin embargo, los lisosomas de los neutrófilos (llamados *gránulos azurófilos*) contienen la enzima mieloperoxidasa (MPO) y, en presencia de un haluro como Cl^- , la MPO convierte el H_2O_2 en HOCl* (radical hipocloroso). Este último es un potente oxidante y antimicrobiano (NaOCl es el componente activo de la lejía clorada), que destruye las bacterias mediante halogenación o peroxidación de las proteínas y lípidos.

Afortunadamente, la oxidasa del fagocito solo está activa cuando su subunidad citosólica se trasloca a la membrana del fagolisosoma; así, los productos reactivos finales se generan, principalmente, en el interior de las vesículas y el propio fagocito no sufre lesiones. Al final, se degrada el H_2O_2 en agua y O_2 mediante la actividad de la catalasa, y también se produce la degradación de las demás ERO (v. capítulo 1). Las especies reactivas del nitrógeno, en concreto el óxido nítrico (NO), actúan del mismo modo que se ha descrito para las ERO.

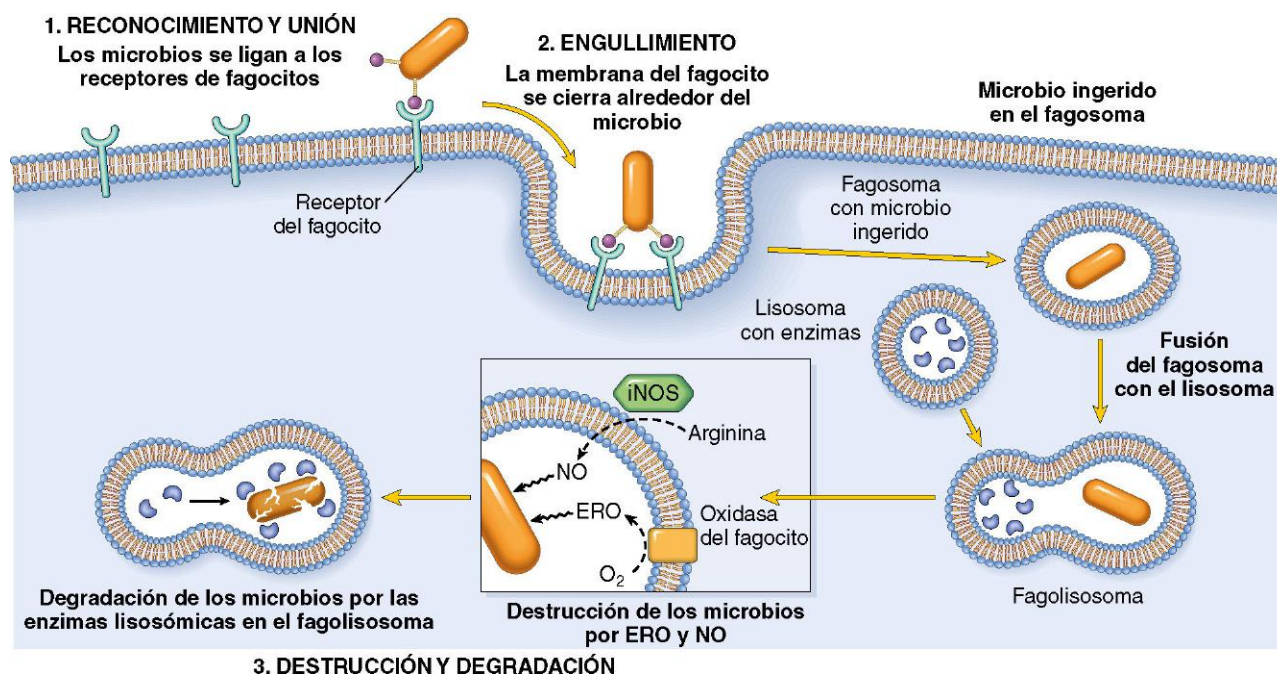


Figura 2-8 Fagocitosis. La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica: 1) anclaje y unión de la partícula a los receptores de la superficie del leucocito; 2) engullimiento y fusión de la vacuola fagocítica con los gránulos (lisosomas), y 3) destrucción de la partícula ingerida. ERO, especies reactivas del oxígeno; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; NO, óxido nítrico.

Posteriormente, los microorganismos muertos son degradados por acción de las hidrolasas ácidas del lisosoma. Quizá la enzima lisosómica más importante implicada en la destrucción de las bacterias sea la elastasa.

Es importante que, además de las ERO y las enzimas, otros elementos de los gránulos del leucocito pueden destruir a los patógenos infecciosos. Entre ellos destacan la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad (que causa la activación de la fosfolipasa y la degradación de los fosfolípidos de la membrana), la lisozima (que determina la degradación de los oligosacáridos de la cubierta bacteriana), la proteína básica mayor (un importante elemento de los gránulos de los eosinófilos que resulta citotóxico para los parásitos) y las defensinas (péptidos que destruyen los microbios al crear agujeros en sus membranas).

Secreción de sustancias microbicidas. Los mecanismos microbicidas de los fagocitos están secuestrados, en su mayor parte, dentro de los fagolisosomas para proteger a los leucocitos de autolesiones. Los leucocitos también secretan de forma activa los componentes de los gránulos, incluidas enzimas, como la elastasa, que destruyen y digieren los microbios extracelulares y los tejidos muertos, además de péptidos antimicrobianos. Los leucocitos secretan el contenido de los gránulos de los lisosomas hacia el medio extracelular por varios mecanismos:

- La vacuola fagocítica puede permanecer abierta de forma temporal al exterior antes de que se complete el cierre del fagolisosoma (regurgitación durante la ingesta).
- Si las células encuentran materiales que no pueden ingerir con facilidad, como inmunocomplejos depositados sobre superficies inmóviles (p. ej., membrana basal glomerular), el intento de fagocitar estas sustancias (fagocitosis frustrada) determina una potente activación de los leucocitos y la liberación de enzimas lisosómicas hacia el tejido circundante o la luz.

- La membrana del fagolisosoma puede resultar dañada cuando se fagocitan sustancias con capacidad lesiva, como partículas de sílice.

Trampas extracelulares de los neutrófilos (NET, del inglés neutrophil extracellular traps). Estas «trampas» son redes fibrilares extracelulares producidas por los neutrófilos en respuesta a los patógenos infecciosos (principalmente bacterias y hongos) y mediadores inflamatorios (como quimiocinas, citocinas, proteínas del complemento y ERO). Las NET contienen una red de cromatina nuclear con proteínas de los gránulos inmersas, como péptidos antimicrobianos y enzimas (fig. 2-9). Estas trampas consiguen una elevada concentración de sustancias antimicrobianas en los focos de infección e impiden que los microbios se diseminen al quedar atrapados dentro de las fibrillas. En este proceso se pierden los núcleos de los neutrófilos y las células mueren. Se han detectado también NET en los neutrófilos circulantes durante la septicemia. La cromatina nuclear de las NET, que incluye histonas y el ADN asociado, es considerada una fuente de antígenos nucleares en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, sobre todo el lupus, proceso en el cual las personas afectadas presentan reacciones frente a su propio ADN y nucleoproteínas (v. capítulo 4).

Lesiones tisulares inducidas por los leucocitos

Dado que los leucocitos pueden secretar sustancias con potencial lesivo, como enzimas y ERO, son una importante causa de lesiones en las células y tejidos normales en algunas circunstancias:

- Como parte de la reacción defensiva normal frente a las infecciones, en las que se producen lesiones de los tejidos «espectadores». En algunas infecciones que resultan difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunas infecciones

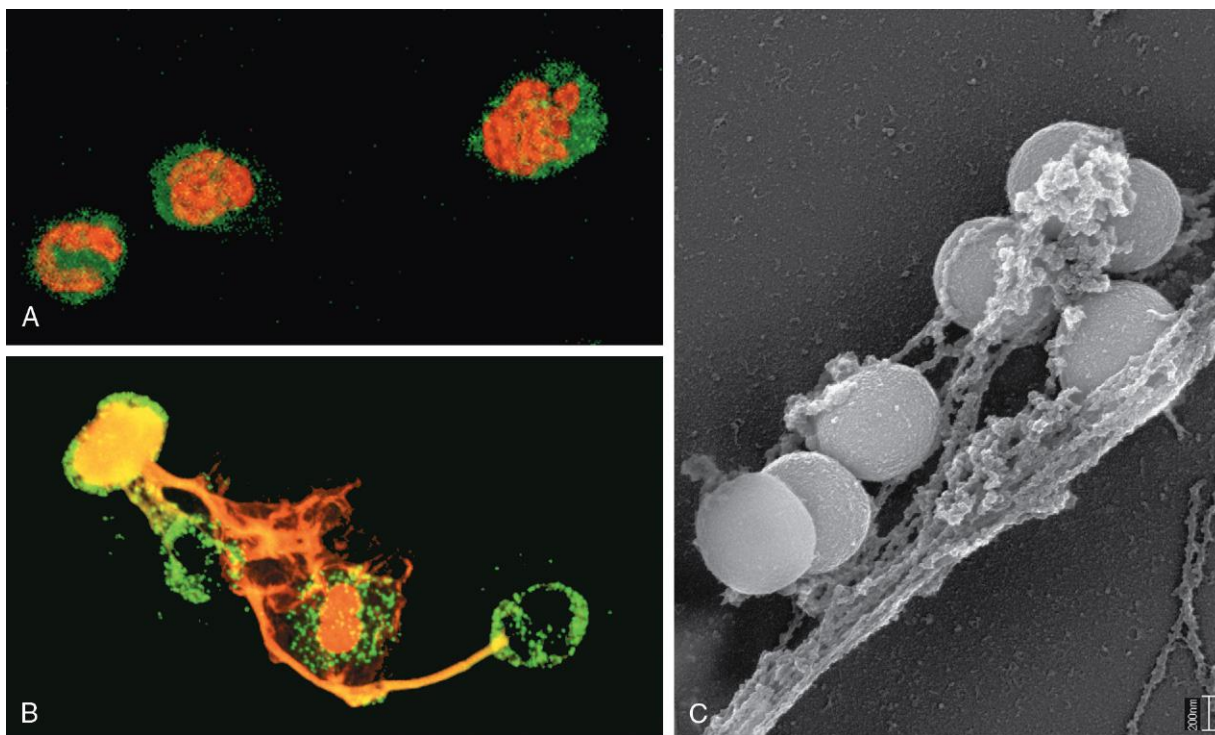


Figura 2-9 Trampas extracelulares de los neutrófilos (NET, del inglés *neutrophil extracellular traps*). **A.** Neutrófilos sanos con núcleos teñidos en rojo y citoplasma verde. **B.** Liberación de material nuclear de los neutrófilos (obsérvese que dos han perdido el núcleo), formando trampas extracelulares. **C.** Microfotografía electrónica de las bacterias (estafilococos) atrapados en la NET.

(Tomado de Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 5:577, 2007, con autorización de los autores y del editor.)

víricas, la respuesta del huésped contribuye más al proceso patológico que el propio microbio.

- En un intento normal de eliminar los tejidos lesionados y muertos (p. ej., tras un infarto de miocardio). En un infarto, la inflamación puede prolongar y exacerbar las consecuencias lesivas de la isquemia, sobre todo tras la perfusión (v. capítulo 1).
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige de forma inadecuada frente a los tejidos del huésped, como sucede en determinadas enfermedades autoinmunitarias, o cuando el huésped reacciona de forma excesiva frente a sustancias ambientales no tóxicas, como en las enfermedades alérgicas, incluida el asma (v. capítulo 4).

En todas estas situaciones, los mecanismos mediante los cuales los leucocitos producen lesiones en los tejidos normales son los mismos que están implicados en la eliminación de los microbios y tejidos muertos, dado que cuando se activan los leucocitos, sus mecanismos efectores no diferencian el agresor del huésped. De hecho, si los leucocitos no se controlaran o respondieran de forma inadecuada frente a los tejidos del huésped, estas células se convertirían en el principal agresor. Las lesiones tisulares dependientes de los leucocitos son la base de muchas enfermedades agudas y crónicas en el ser humano (tabla 2-3), como ha quedado expuesto en los comentarios sobre algunos trastornos específicos en toda esta obra.

Los leucocitos activados, sobre todo los macrófagos, secretan también muchas citocinas, que estimulan la inflamación y tienen importantes efectos sistémicos, que se describirán más adelante.

RESUMEN

Mecanismos efectores de los leucocitos

- Los leucocitos pueden eliminar los microbios y las células muertas mediante fagocitosis, seguida de su destrucción por los fagolisosomas.
- La destrucción se consigue gracias a los radicales libres (ERO, NO), generados en los leucocitos activados, y a las enzimas lisosómicas.
- Las enzimas y las ERO pueden ser liberadas al entorno extracelular.
- Los mecanismos que permiten eliminar los microbios y las células muertas (el papel fisiológico de la inflamación) pueden destruir también los tejidos normales (las consecuencias patológicas de la inflamación).

Defectos de la función leucocítica

Dado que los leucocitos juegan un papel central en la defensa del huésped, no resulta sorprendente que los defectos de su función, tanto adquiridos como hereditarios, aumenten la susceptibilidad a las infecciones, que pueden ser recidivantes y una amenaza para la vida (tabla 2-4). Las causas más frecuentes de los defectos de la inflamación son la supresión medular secundaria a los tumores o al tratamiento con quimioterapia o radioterapia (que reducen el número de leucocitos) y algunas enfermedades

Tabla 2-3 Ejemplos clínicos de lesiones inducidas por los leucocitos

Trastorno*	Células y moléculas implicadas en la lesión
Agudos	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neutrófilos
Rechazo agudo del trasplante	Linfocitos; anticuerpos y complemento
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Glomerulonefritis	Anticuerpos y complemento; neutrófilos, monocitos
Shock séptico	Citocinas
Crónicos	
Artritis reumatoide	Linfocitos, macrófagos; ¿anticuerpos?
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Aterosclerosis	Macrófagos; ¿linfocitos?
Rechazo crónico del trasplante	Linfocitos, macrófagos; citocinas
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

*Aquí se enumeran algunos ejemplos seleccionados de enfermedades en las que la respuesta del huésped juega un papel importante en la lesión tisular. Algunas, como el asma, pueden cursar con inflamación aguda o como una enfermedad crónica con brotes repetidos de exacerbación aguda. Estas enfermedades y su patogenia se comentan de forma mucho más detallada en los capítulos correspondientes.
IgE, inmunoglobulina E.

metabólicas, como la diabetes (que altera su función). Estos cuadros se comentan en otras partes de esta obra.

Los trastornos genéticos, aunque son poco frecuentes a nivel individual, ilustran la importancia de las vías moleculares en la compleja respuesta inflamatoria. Algunas de las enfermedades hereditarias mejor comprendidas son las siguientes:

- **Defectos de la adhesión leucocítica.** En la *deficiencia de adhesión leucocítica de tipo 1 (LAD-1)*, una síntesis defectuosa de la subunidad β de CD18 en las integrinas leucocíticas LFA-1 y Mac-1 determina una alteración de la capacidad de adhesión de los leucocitos y de su migración a través del endotelio, con los consiguientes defectos en la fagocitosis y la generación del estallido oxidativo. La *deficiencia de adhesión leucocítica de tipo 2 (LAD-2)* se debe a un defecto en el metabolismo de la fucosa, que determina la ausencia de sialil-Lewis X, el oligosacárido de los leucocitos que se liga a las selectinas en el endotelio activado. Sus manifestaciones clínicas son similares a las de LAD-1, aunque son más leves.
- **Defectos de la actividad microbicida.** Un ejemplo es la *enfermedad granulomatosa crónica*, una deficiencia genética en uno de los distintos componentes de la enzima oxidasa de los fagocitos, responsable de la formación de ERO. En estos pacientes, el engullimiento de las bacterias no determina la activación de los mecanismos de destrucción dependientes del oxígeno. En un intento de controlar estas infecciones, los microbios son rodeados por macrófagos activados, lo que da lugar a la formación de «granulomas» (v. más adelante), que son la característica patológica fundamental de estas enfermedades y que justifican su nombre, algo confuso.
- **Defectos en la formación del fagolisosoma.** Uno de estos trastornos, el *síndrome de Chédiak-Higashi*, es una enfermedad autosómica recesiva debida a un trastorno en la circulación intracelular de los orgánulos, que culmina en una alteración en la fusión del lisosoma con el fagosoma. La secreción de los gránulos secretorios líticos por los linfocitos T citotóxicos también resulta alterada, lo que explica la grave inmunodeficiencia típica de este trastorno.

Tabla 2-4 Defectos de las funciones leucocíticas

Enfermedad	Defecto
Adquirida	
Supresión medular; tumores (incluidas las leucemias), radioterapia y quimioterapia	Producción de leucocitos
Diabetes, tumores malignos, septicemia, diálisis crónica	Adhesión y quimiotaxis
Anemia, septicemia, diabetes, desnutrición	Fagocitosis y actividad microbicida
Genética	
Deficiencia en la adhesión de leucocitos 1	Defecto de la adhesión leucocítica por mutaciones en la cadena β de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia en la adhesión de leucocitos 2	Deficiencia de la adhesión leucocítica por mutaciones en la fucosil transferasa necesaria para la síntesis de los oligosacáridos sialilados (receptor de las selectinas)
Enfermedad granulomatosa crónica	Reducción del estallido oxidativo
Ligada al cromosoma X	Oxidasa del fagocito (componente de membrana)
Autosómica recesiva	Oxidasa del fagocito (componentes citoplásmicos)
Deficiencia de mieloperoxidasa	Menor destrucción bacteriana por defectos del sistema MPO-H ₂ O ₂
Síndrome de Chédiak-Higashi	Reducción de la función leucocítica por mutaciones que afectan a las proteínas implicadas en el tráfico de membrana del lisosoma

H₂O₂, peróxido de hidrógeno; MPO, mieloperoxidasa.

Modificado de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. En Gallin JI, et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 860, 861.

- Escasos pacientes con alteraciones en la defensa del huésped son portadores de *mutaciones de las vías de transmisión de señales TLR*. Los defectos hereditarios de los componentes de las respuestas inmunitarias adaptativas también aumentan la susceptibilidad a las infecciones. Se describen en el capítulo 4.
- *Las mutaciones con ganancia de función de los genes que codifican algunos de los componentes del inflammasoma*, uno de los cuales se llama *criopirina*, producen unas enfermedades infrecuentes, aunque graves, llamadas síndromes de fiebre periódica asociados a criopirinas (CAPS, del inglés *cryopyrin-associated periodic fever syndromes*), que se manifiestan con una fiebre incontrolable y otros signos de inflamación, y que responden bien al tratamiento con antagonistas de IL-1.

Evolución de la inflamación aguda

Aunque las consecuencias de la inflamación aguda se modifican por la naturaleza e intensidad de la lesión, la localización y el tejido afectado y la capacidad del huésped de organizar una respuesta, en general, la inflamación aguda evoluciona de una de estas tres formas (fig. 2-10):

- **Resolución: regeneración y reparación.** Cuando la lesión es limitada o dura poco, cuando la lesión tisular es escasa o nula y cuando el tejido lesionado puede regenerarse, habitualmente la evolución conduce a la recuperación de la normalidad estructural y funcional. Antes de que empiece el proceso de

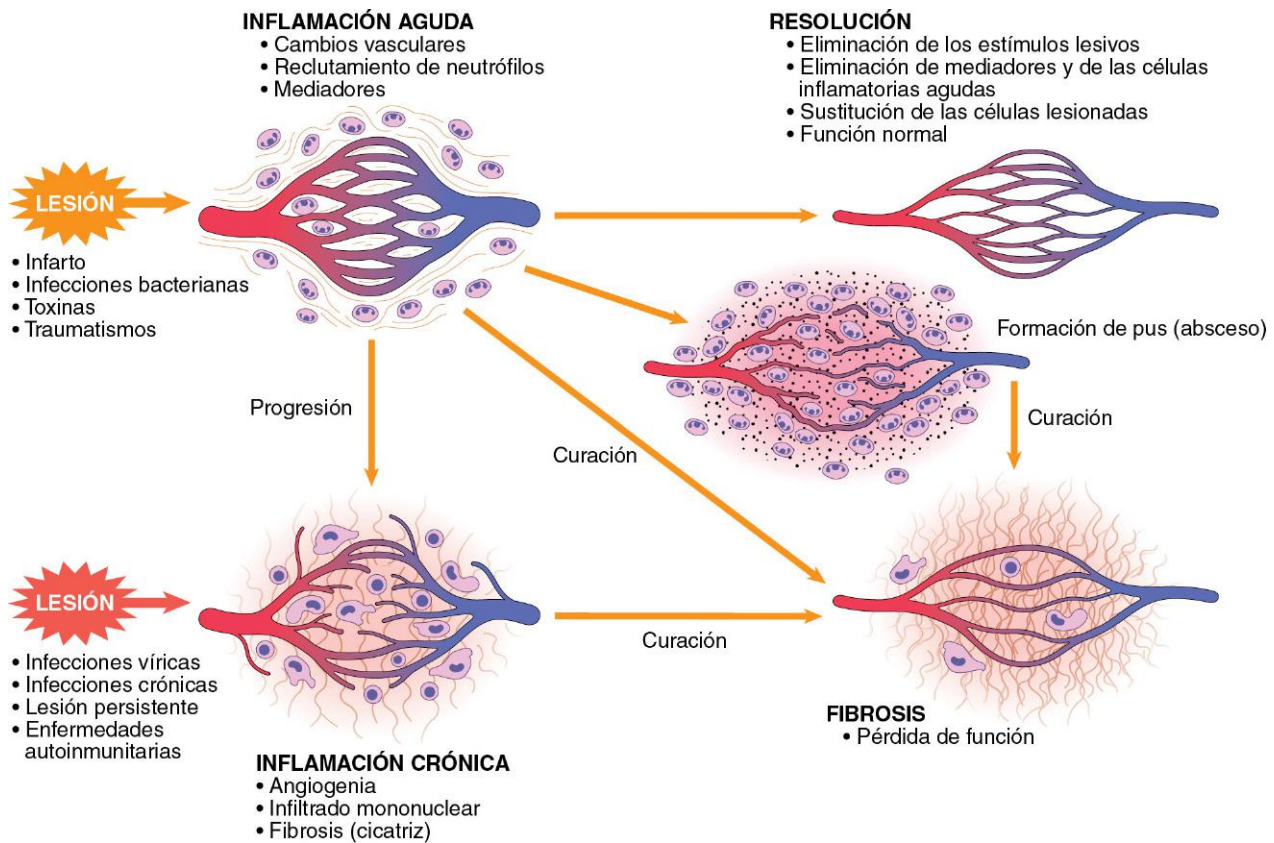


Figura 2-10 Resultado de la inflamación aguda: resolución, curación mediante cicatrización (fibrosis) o inflamación crónica (v. texto).

resolución, se debe terminar la respuesta inflamatoria aguda. Ello implica la neutralización, la degradación enzimática o la reducción de la cantidad de los distintos mediadores químicos; la normalización de la permeabilidad vascular, y la interrupción de la migración de los leucocitos, con la consiguiente muerte (por apoptosis) de los neutrófilos extravasados. Además, los leucocitos empiezan a producir mediadores que inhiben la inflamación, de forma que limitan la reacción. Los restos necróticos, el líquido de edema y las células inflamatorias son limpiados por los fagocitos y el drenaje linfático, eliminando así los restos del campo de batalla. Los leucocitos secretan citocinas, que inician el posterior proceso de reparación, durante el cual se produce el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos dentro del tejido lesionado para aportar nutrientes; los factores de crecimiento estimulan la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno para rellenar los defectos, y las células residuales del tejido proliferan para recuperar su integridad estructural. Este proceso se describe más adelante en este capítulo.

- La *inflamación crónica* puede seguir a la aguda cuando el agente agresor no se elimina o puede aparecer desde el principio de la lesión (p. ej., en las infecciones víricas o en las respuestas inmunitarias frente a los autoantígenos). En función de la extensión de la lesión tisular inicial y persistente, además de la capacidad de crecer de nuevo de los tejidos afectados, la inflamación crónica puede evolucionar a una recuperación de la estructura y función normales o bien ocasionar cicatrices.
- La *cicatrización* es un tipo de reparación que se produce tras una destrucción importante de un tejido (como en la formación de abscesos, descrita más adelante) o cuando la inflamación afecta a tejidos que no pueden regenerar, en los que el tejido lesionado es ocupado por tejido conjuntivo. En los órganos en los que se producen extensos depósitos de tejido conjuntivo

durante los intentos de curar una lesión o como consecuencia de la inflamación crónica, el resultado será la *fibrosis*, un proceso que puede alterar la función de forma significativa.

RESUMEN

Secuencia de acontecimientos en la inflamación aguda

- Los cambios vasculares de la inflamación aguda se caracterizan por un aumento del flujo de sangre secundario a la dilatación de las arteriolas y los capilares (eritema y calor).
- El aumento de la permeabilidad vascular, como consecuencia del ensanchamiento de las uniones entre las células endoteliales de las vénulas o por una lesión directa de las células endoteliales, permite el exudado rico en proteínas de líquido extravascular (edema tisular).
- Inicialmente, los leucocitos, sobre todo neutrófilos, se adhieren al endotelio mediante las moléculas de adhesión y, posteriormente, abandonan la microvasculatura y migran hacia los focos de lesión mediante la influencia de agentes quimiotácticos.
- A continuación, se produce la fagocitosis, la destrucción y la degradación del agente agresor.
- Los defectos genéticos o adquiridos de la función leucocítica ocasionan infecciones de repetición.
- La inflamación aguda puede evolucionar hacia la eliminación del exudado con recuperación de la arquitectura normal del tejido (resolución); puede consistir en la transición a una inflamación crónica, o puede conducir a la destrucción tisular extensa con cicatrización.

PATRONES MORFOLÓGICOS DE LA INFLAMACIÓN AGUDA

Las reacciones vasculares y celulares características de la inflamación aguda se traducen en el aspecto morfológico de la reacción. La gravedad de la respuesta inflamatoria, la causa específica y el tejido concreto que se afecta pueden modificar la morfología básica de la inflamación aguda, lo que determina un aspecto característico. La importancia de reconocer estos patrones morfológicos es que, con frecuencia, se asocian a etiologías y situaciones clínicas distintas.

MORFOLOGÍA

- La **inflamación serosa** se caracteriza por la extravasación de un líquido acuoso, relativamente pobre en proteínas, que, en función del lugar de la lesión, deriva del plasma o de las secreciones de las células mesoteliales que revisten las cavidades pleural, peritoneal o pericárdica. Las ampollas cutáneas secundarias a una quemadura o una infección vírica son un buen ejemplo de la acumulación de derrame seroso dentro o inmediatamente por debajo de la epidermis de la piel (fig. 2-11). La presencia de líquido en una cavidad serosa se llama **derrame**.
- La **inflamación fibrinosa** es consecuencia de lesiones más graves, que producen una mayor permeabilidad vascular lo que se traduce en la salida por la barrera endotelial de moléculas más grandes (como el fibrinógeno). Histológicamente, la acumulación extravascular de fibrina aparece como una red eosinófila de hebras y, en ocasiones, como un coágulo amorfo (fig. 2-12). El exudado fibrinoso es característico de la inflamación en las cubiertas de las cavidades corporales, como las meninges, el pericardio o la pleura. Estos exudados pueden ser degradados mediante fibrinólisis, y los restos acumulados, ser eliminados por los macrófagos, con la consiguiente recuperación de la estructura normal del tejido (**resolución**). Sin embargo, cuando los exudados ricos en fibrina son extensos puede que no se eliminen por completo y sean sustituidos por una proliferación de fibroblastos y vasos sanguíneos (**organización**), lo que culmina en una cicatriz que puede tener importantes consecuencias clínicas.

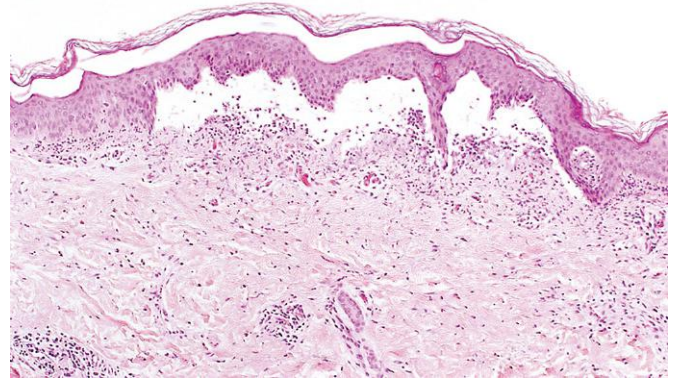


Figura 2-11 Inflamación serosa. Imagen de pequeño aumento de un corte transversal de una ampolla cutánea en la que se reconoce la epidermis separada de la dermis por una colección focal de derrame seroso.

Por ejemplo, la organización de un exudado pericárdico fibrinoso forma un tejido cicatricial denso fibroso que crea puentes en el espacio pericárdico o lo oblitera, limitando así la función del miocardio.

- **Inflamación supurativa (purulenta) y formación de abscesos.** Estos procesos se manifiestan por la acumulación de grandes cantidades de exudado purulento (pus) constituido por neutrófilos, células necróticas y líquido de edema. Algunos gérmenes (p. ej., estafilococos) tienen mayor probabilidad de producir una supuración localizada de este tipo y por eso se llaman gérmenes piógenos (formadores de pus). Los **abscesos** son acumulaciones focales de pus que se pueden deber a la siembra por gérmenes piógenos de un tejido o a una infección secundaria de focos necróticos. Los abscesos típicos tienen una región central en su mayor parte necrótica rodeada por una capa de neutrófilos conservados (fig. 2-13) con una zona circundante de vasos dilatados y proliferación de fibroblastos, sugestivos de un intento de reparación. Al pasar el tiempo, el absceso puede quedar totalmente delimitado, hasta que, finalmente, es sustituido por tejido conjuntivo. Dado que el tejido subyacente es destruido, la evolución habitual de un absceso es la cicatrización.

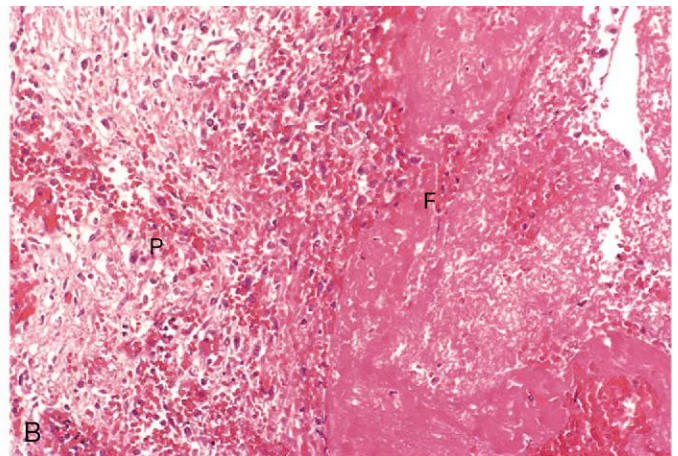
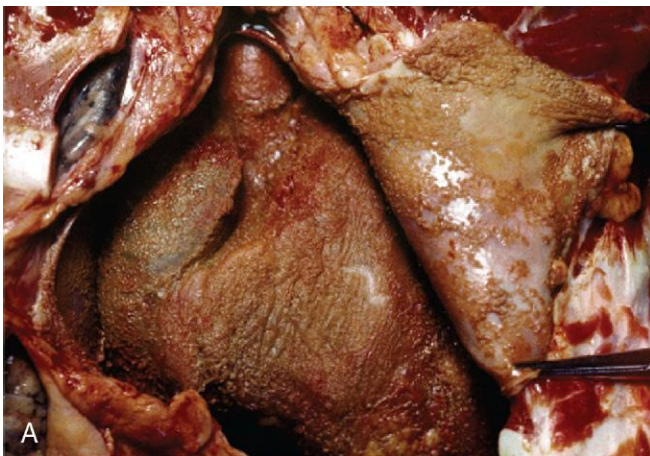


Figura 2-12 Pericarditis fibrinosa. **A.** Depósitos de fibrina en el pericardio. **B.** Red rosada de exudado de fibrina (F) que reviste la superficie pericárdica (P).

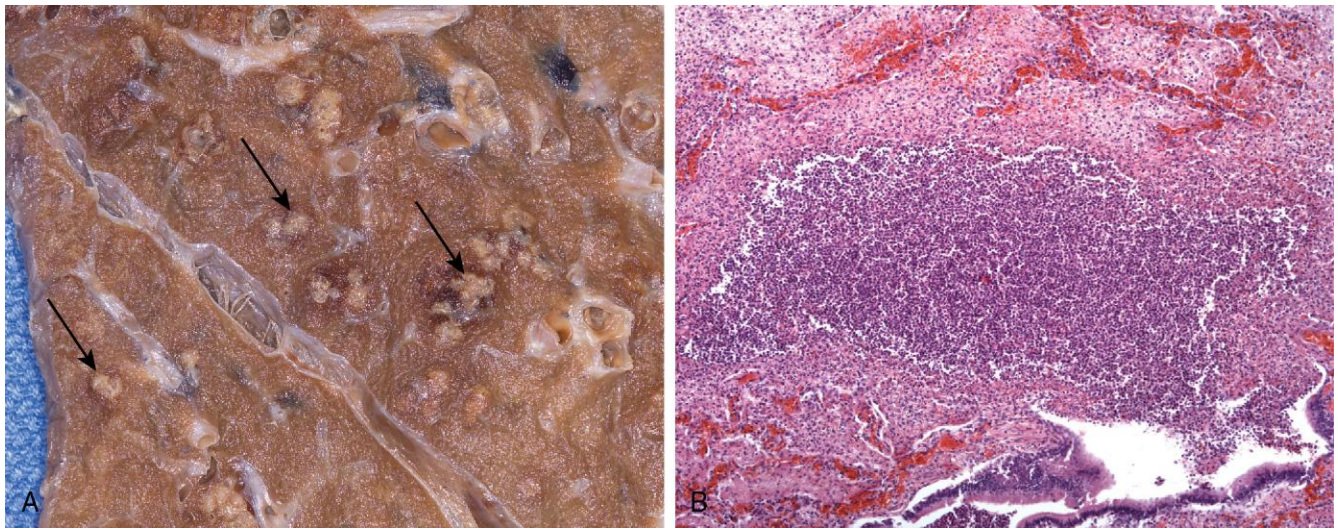


Figura 2-13 Inflamación purulenta con formación de un absceso. **A.** Múltiples abscesos bacterianos en los pulmones (flechas) en un caso de bronconeumonía. **B.** El absceso contiene neutrófilos y restos celulares y está rodeado de vasos congestivos.

- Una **úlcer**a es un defecto local o excavación de la superficie de un órgano o tejido, que se debe a la necrosis de las células con desprendimiento (descamación) de estas células necróticas e inflamatorias (fig. 2-14). La ulceración solo se produce cuando la necrosis del tejido y la inflamación

secundaria se localizan sobre una superficie o cerca de la misma. Las úlceras se encuentran con mayor frecuencia en: 1) la mucosa de la boca, el estómago, los intestinos o el tubo digestivo, y 2) en los tejidos subcutáneos de las extremidades inferiores de los ancianos con alteraciones circulatorias, que predisponen al tejido afectado a una necrosis extensa. Uno de los mejores ejemplos de úlceras son las pépticas gástricas o duodenales, en las que coexisten la inflamación aguda y la crónica. Durante la fase aguda, se produce una intensa infiltración por polimorfonucleares y dilatación vascular en los márgenes del defecto. Al hacerse crónicas, los márgenes y la base de la úlcera cicatrizan, con acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.



Figura 2-14 Úlcera. **A.** Úlcera duodenal crónica. **B.** Corte transversal de pequeño aumento del cráter de una úlcera duodenal con exudado inflamatorio agudo en la base.

MEDIADORES Y REGULADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Tras describir los acontecimientos vasculares y celulares en la inflamación aguda y las alteraciones morfológicas asociadas, a continuación se analizan los mediadores químicos responsables de los mismos. Aunque el estudiante atareado puede encontrar esta lista abrumadoramente extensa (¡igual que los profesores!), es importante recordar que esta información se ha empleado para diseñar un amplio arsenal de fármacos antiinflamatorios, que se emplean a diario en un gran número de pacientes y entre los cuales cabe mencionar algunos agentes familiares, como el ácido acetilsalicílico y el paracetamol. En esta sección se destacan las propiedades generales de los mediadores de la inflamación y se resaltan solo algunas de las moléculas más importantes. Se abordarán también algunos de los mecanismos que limitan y terminan las reacciones inflamatorias.

- *Los mediadores pueden ser producidos localmente por células en el foco inflamatorio o derivar de precursores inactivos circulantes (que típicamente se sintetizan en el hígado) y que son activados en el foco de inflamación (fig. 2-15 y tabla 2-5).* En condiciones normales, los mediadores de origen celular están secuestrados en los gránulos intracelulares y son secretados con rapidez cuando la célula es activada (p. ej., histamina en

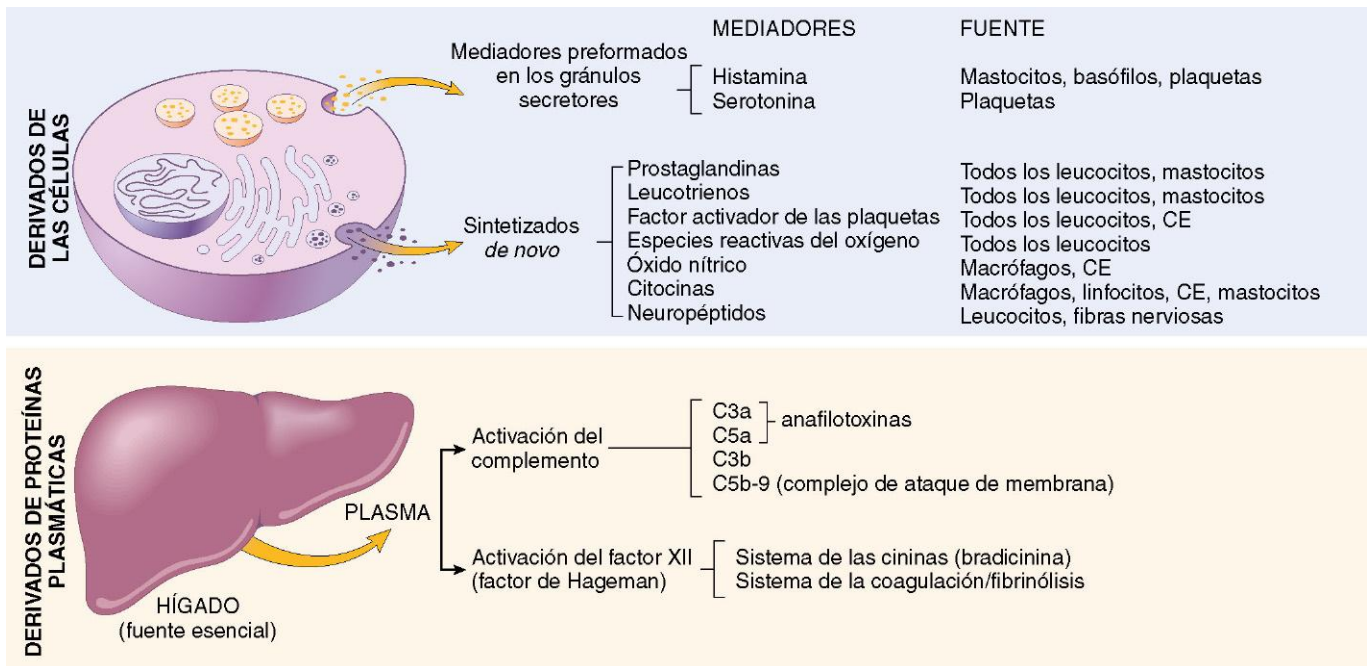


Figura 2-15 Mediadores de la inflamación. Se muestran los principales mediadores derivados de células y de las proteínas plasmáticas. CE, células endoteliales.

los mastocitos) o son sintetizados *de novo* en respuesta a un estímulo (p. ej., prostaglandinas y citocinas elaboradas por leucocitos y otras células). Los mediadores plasmáticos derivados de las proteínas (proteínas del complemento, cininas) circulan en una forma inactiva y, típicamente, sufren una degradación por proteólisis para adquirir sus propiedades biológicas.

- La mayor parte de los mediadores actúan uniéndose a unos receptores específicos en distintas células diana. Estos mediadores pueden actuar solo sobre uno o unos pocos tipos celulares o tener diversas acciones, con distintos resultados en función del tipo celular al que afectan. Otros mediadores (p. ej., proteasas lisosómicas, ERO) tienen actividades enzimáticas y/o tóxicas directas, que no exigen la unión a receptores específicos.
- Las acciones de la mayor parte de los mediadores están reguladas de forma estrecha y duran poco tiempo. Tras ser activados y liberados de las células, los mediadores degeneran con rapidez (p. ej.,

Tabla 2-5 Acciones de los principales mediadores de la inflamación

Mediador	Fuente(s)	Acciones
Elaborado por células		
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Serotonina	Plaquetas	Vasoconstricción
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxia, adhesión y activación leucocítica
Factor activador de las plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adhesión leucocítica, quimiotaxia, desgranulación, estallido oxidativo
Especies reactivas del oxígeno	Leucocitos	Destrucción de los microbios, lesión tisular
Óxido nítrico	Endotelio, macrófagos	Relajación del músculo liso vascular; destrucción de los microbios
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Local: activación endotelial (expresión de moléculas de adhesión) Sistémica: fiebre, alteraciones metabólicas, hipotensión (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxia, activación de los leucocitos
Derivados de proteínas plasmáticas		
Complemento	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxia y activación de leucocitos, destrucción directa de diana (MAC), vasodilatación (estimulación de los mastocitos)
Cininas	Plasma (producidas en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor
Proteasas activadas durante la coagulación	Plasma (producidas en el hígado)	Activación endotelial, reclutamiento de leucocitos

IL, interleucina; MAC, complejo de ataque de la membrana; TNF, factor de necrosis tumoral.

metabolitos del AA), son inactivados por enzimas (p. ej., la cininasa inactiva la bradicinina), eliminados (los antioxidantes eliminan los metabolitos tóxicos del oxígeno) o inhibido (p. ej., las proteínas reguladoras del complemento bloquean la activación del complemento).

Mediadores de origen celular

Los macrófagos tisulares, los mastocitos y las células endoteliales en los focos de inflamación, además de los leucocitos que se reclutan hacia ellos desde la sangre, pueden producir distintos mediadores de la inflamación.

Aminas vasoactivas

Las dos aminas vasoactivas, histamina y serotonina, se almacenan como moléculas preformadas en los mastocitos y otras células y son uno de los mediadores que primero se liberan en las reacciones inflamatorias agudas.

- La *histamina* es elaborada por muchos tipos celulares, sobre todo los mastocitos adyacentes a los vasos, además de los basófilos y las plaquetas circulantes. La histamina preformada es liberada de los gránulos de los mastocitos en respuesta a diversos estímulos: 1) lesiones físicas, como traumatismos o calor; 2) reacciones inmunitarias que implican la unión de anticuerpos IgE a los receptores Fc en los mastocitos (v. capítulo 4); 3) fragmentos C3a y C5a del complemento, las denominadas anafilotoxinas (v. más adelante); 4) proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos; 5) neuropéptidos (p. ej., sustancia P), y 6) algunas citocinas (p. ej., IL-1, IL-18). En el ser humano, la histamina provoca una dilatación arteriolar y aumenta con rapidez la permeabilidad vascular porque induce la contracción del endotelio venular y la formación de hendiduras interendoteliales. Poco después de su liberación, la histamina es inactivada por la histaminasa.
- La *serotonina* (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado presente en los gránulos de las plaquetas y que es liberado cuando se agregan estas (v. capítulo 3). Induce la vasoconstricción durante la coagulación. Es producido, principalmente, por algunas neuronas y células enterocromafines, y es un neurotransmisor y regulador de la motilidad intestinal.

Metabolitos del ácido araquidónico: prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Los productos derivados del metabolismo del AA afectan a diversos procesos biológicos, incluidas la inflamación y la homeostasia. Los metabolitos del AA, conocidos también como *eicosanoides* —porque derivan de los ácidos grasos de 20 carbonos (en griego *eicos* significa «veinte»)—, pueden mediar, virtualmente, en todos los pasos de la inflamación (tabla 2-6); su

síntesis está aumentada en los lugares de respuesta inflamatoria y los fármacos que inhiben su síntesis también reducen la inflamación. Los leucocitos, los mastocitos, las células endoteliales y las plaquetas son las principales fuentes de metabolitos del AA en la inflamación. Estos mediadores derivados del AA actúan localmente en el lugar donde son generados y, posteriormente, son degradados de forma espontánea o destruidos por mecanismos enzimáticos.

El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (con cuatro dobles enlaces) elaborado, principalmente, a partir del ácido linoleico de la dieta y que se encuentra en el organismo, sobre todo, en forma esterificada como componente de los fosfolípidos de la membrana celular. Es liberado de estos fosfolípidos por la acción de las fosfolipasas celulares, activadas por estímulos mecánicos, químicos o físicos o por mediadores inflamatorios, como C5a. El metabolismo del AA tiene lugar a través de una de dos vías enzimáticas fundamentales: la ciclooxigenasa estimula la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, y la lipooxigenasa es responsable de la producción de los leucotrienos y de las lipoxinas (fig. 2-16).

- *Prostaglandinas y tromboxanos.* Entre los productos de la vía de la ciclooxigenasa están la prostaglandina E₂ (PGE₂), PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) y tromboxano A₂ (TXA₂), cada uno de los cuales es elaborado mediante la acción de una enzima específica sobre un producto intermediario. Algunas de estas enzimas tienen una distribución tisular limitada. Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima *tromboxano sintasa* y, por eso, la principal prostaglandina elaborada en estas células es TXA₂, un potente agente que favorece la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Por otro lado, las células endoteliales no tienen tromboxano sintasa, pero sí prostaciclina sintasa, responsable de la formación de PGI₂, un vasodilatador y potente inhibidor de la agregación plaquetaria. Los papeles contrapuestos de TXA₂ y PGI₂ en la hemostasia se describen más detalladamente en el capítulo 3. La PGD₂ es el principal metabolito de la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos; junto con PGE₂ y PGF_{2α} (que tienen una distribución más generalizada), produce vasodilatación y potencia la formación de edema. Las prostaglandinas también contribuyen al dolor y a la fiebre asociados a inflamación; la PGE₂ aumenta la sensibilidad al dolor frente a diversos estímulos e interacciona con las citocinas para provocar fiebre.
- *Leucotrienos.* Los leucotrienos son elaborados por la acción de la 5-lipooxigenasa, la principal enzima responsable del metabolismo del AA en los neutrófilos. La síntesis de leucotrienos se realiza a través de múltiples pasos (v. fig. 2-16). En el primero de ellos, se genera leucotrieno A₄ (LTA₄), que a su vez da lugar a LTB₄ o LTC₄. El primero se produce en los neutrófilos y algunos macrófagos, y es un potente quimiotáctico para los neutrófilos. El LTC₄ y sus metabolitos siguientes, LTD₄ y LTE₄, son producidos, principalmente, por los mastocitos, y causan broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular.
- *Lipoxinas.* Cuando los leucocitos entran en los tejidos, cambian de forma gradual sus productos del AA derivados de la lipooxigenasa de los leucotrienos por otros mediadores antiinflamatorios denominados lipoxinas, que inhiben la quimiotaxia de los neutrófilos y su adhesión al endotelio, sirviendo como antagonistas endógenos de los leucotrienos. Las plaquetas que se activan y adhieren a los leucocitos también son importantes fuentes de lipoxinas. Por sí mismas, las plaquetas no pueden elaborar las lipoxinas A₄ y B₄ (LXA₄ y LXB₄), pero sí pueden sintetizarlas a partir de un producto intermedio derivado de los neutrófilos adyacentes, por una vía biosintética transcelular. Por este mecanismo, los productos del AA pueden pasar de un tipo celular a otro.

Tabla 2-6 Principales acciones inflamatorias de los metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides)

Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	Prostaglandinas PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstricción	Tromboxano A ₂ , leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxia, adhesión de leucocitos	Leucotrieno B ₄ , HETE

HETE, ácido hidroxieicosatetranoico.

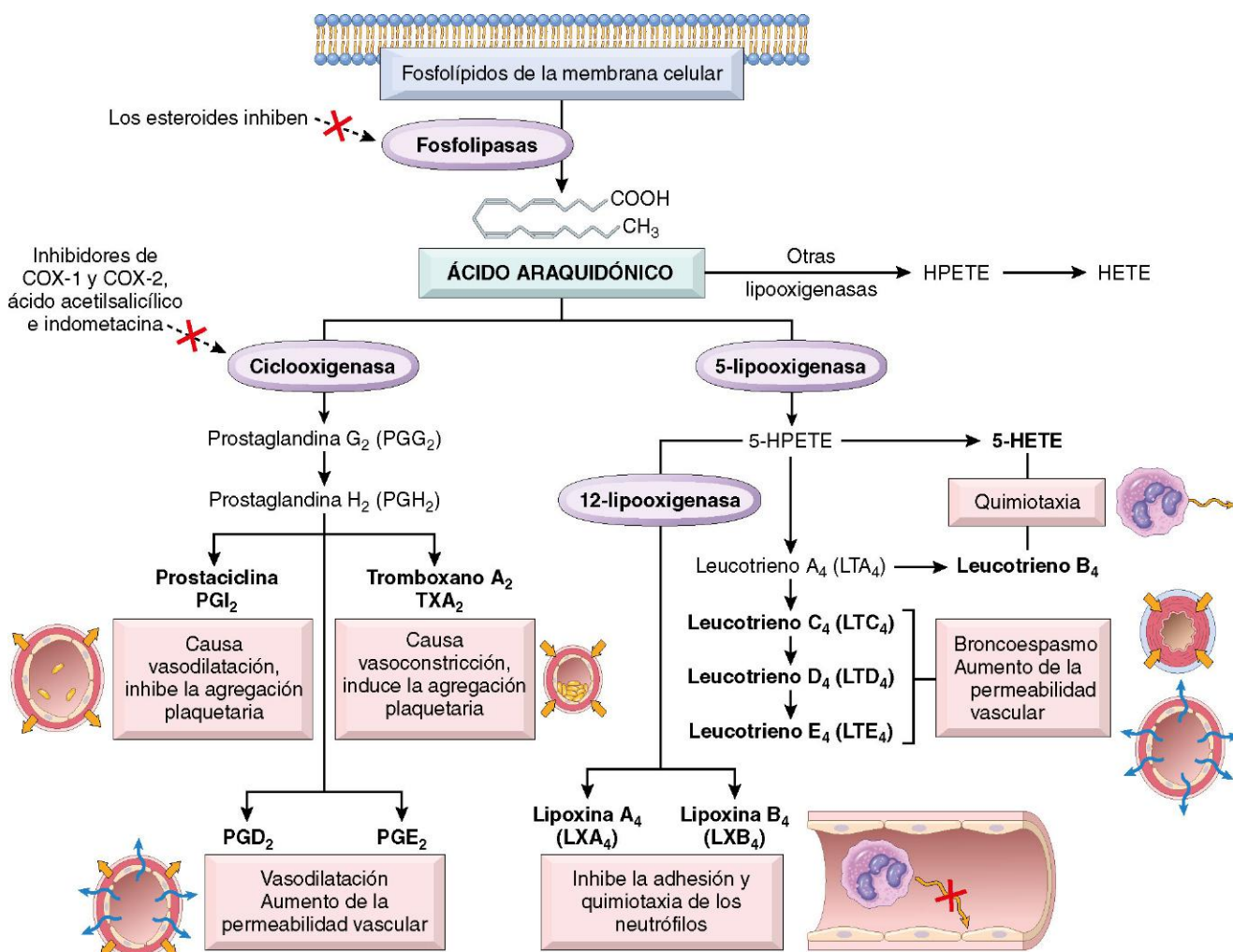


Figura 2-16 Producción de los metabolitos del ácido araquidónico y su papel en la inflamación. Obsérvense las actividades enzimáticas, cuya inhibición mediante intervenciones farmacológicas bloquea las vías principales (marcadas con una X roja). COX-1 y COX-2, ciclooxigenasas 1 y 2; HETE, ácido hidroxicicosatetranico; HPETE, ácido hidroperoxiecicosatetranico.

Fármacos antiinflamatorios que bloquean la producción de prostaglandinas. El papel central de los eicosanoides en los procesos inflamatorios queda puesto de manifiesto por la utilidad clínica de los fármacos que bloquean su síntesis. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico o el ibuprofeno, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa, de forma que bloquean la síntesis de prostaglandinas (de ahí su eficacia como tratamiento de la fiebre y del dolor). Existen dos formas de la enzima ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2. La primera es elaborada en respuesta a los estímulos inflamatorios y se expresa, de forma constitutiva, en la mayor parte de los tejidos, en los que estimula la producción de prostaglandinas que realizan una función homeostática (p. ej., equilibrio de líquidos y electrolitos en los riñones, citoprotección en el tubo digestivo). Por el contrario, la COX-2 es inducida por los estímulos inflamatorios, pero no se expresa en la mayor parte de los tejidos normales. Por eso, se han desarrollado inhibidores de COX-2, con la esperanza de que inhiban la inflamación perjudicial, sin bloquear los efectos protectores de las prostaglandinas elaboradas de forma constitutiva. Estas diferencias en los papeles de las dos ciclooxigenasas no son absolutas. Además, los inhibidores de COX-2 pueden aumentar el riesgo de que se produzcan acontecimientos cardiovasculares y cerebrales vasculares, posiblemente porque

alteren la producción por las células endoteliales de prostaciclina (PGI₂), un inhibidor de la agregación plaquetaria, pero respeta la producción mediada por COX-1 de TXA₂ por las plaquetas, un mediador de la agregación de las mismas. Los glucocorticoides, potentes antiinflamatorios, actúan, en parte, mediante la inhibición de la actividad de la fosfolipasa A₂ y de la liberación de AA de los lípidos de la membrana.

Factor activador de las plaquetas

Llamado así originariamente por su capacidad de agregar las plaquetas y determinar su desgranulación, el factor activador de las plaquetas (PAF) es otro mediador derivado de los fosfolípidos, con una amplia gama de efectos inflamatorios. El PAF es acetil glicerol éter fosfocolina; se genera a partir de los fosfolípidos de la membrana en los neutrófilos, monocitos, basófilos, células endoteliales y plaquetas (entre otras células) por la acción de la fosfolipasa A₂. El PAF actúa de forma directa sobre las células diana mediante los efectos de un receptor específico acoplado a una proteína G. Además de estimular las plaquetas, el PAF provoca broncoconstricción e induce vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular con una potencia de 100 a 1.000 veces superior a la de la histamina. Asimismo, estimula la síntesis de otros mediadores, como eicosanoides y citocinas, en

las plaquetas y otras células. Por tanto, el PAF puede provocar muchas de las reacciones de la inflamación, como una mayor adhesión leucocítica, quimiotaxis, desgranulación de los leucocitos y el estallido respiratorio.

Citocinas

Las citocinas son productos polipeptídicos de muchos tipos celulares que actúan como mediadores de la inflamación y las respuestas inmunitarias (v. capítulo 4). Distintas citocinas están implicadas en las reacciones inmunitarias e inflamatorias precoces frente a los estímulos nocivos y en las respuestas inmunitarias adaptativas tardías (específicas) frente a los microbios. Algunas estimulan la producción de más leucocitos a partir de los precursores medulares, para reponer los que se van consumiendo durante las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Las citocinas caracterizadas molecularmente se llaman interleucinas (abreviadas como IL con un número), en alusión a su capacidad de mediar en la comunicación entre los leucocitos. Sin embargo, esta nomenclatura es imperfecta, dado que muchas interleucinas actúan sobre células distintas de los leucocitos y numerosas citocinas que lo hacen sobre los leucocitos no se llaman interleucinas por motivos históricos.

Las principales citocinas en la inflamación aguda son el TNF, la IL-1, la IL-6 y un conjunto de citocinas quimiotácticas llamadas quimiocinas. Otras citocinas más importantes en la inflamación crónica son el interferón γ (IFN- γ) y la IL-12. Una citocina llamada IL-17, elaborada por los linfocitos T, entre otras células, juega un importante papel en el reclutamiento de los neutrófilos y está implicada en la defensa del huésped frente a las infecciones y en las enfermedades inflamatorias.

Factor de necrosis tumoral e interleucina 1. El TNF y la IL-1 son elaborados por los macrófagos activados, además de por los mastocitos, las células endoteliales y otros tipos celulares (fig. 2-17).

Su secreción es estimulada por los productos microbianos, como la endotoxina bacteriana, por los inmunocomplejos y por productos de los linfocitos T generados durante las respuestas inmunitarias adaptativas. Como se ha comentado antes, la IL-1 es también la citocina inducida por la activación del inflamasoma. El papel principal de estas citocinas en la inflamación es la activación endotelial. Tanto la IL-1 como el TNF estimulan la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, con el consiguiente aumento de la unión de los leucocitos y su reclutamiento, y estimulan la producción de otras citocinas (sobre todo quimiocinas) y eicosanoides. El TNF también aumenta la capacidad de trombogenicidad del endotelio. La IL-1 activa a los fibroblastos tisulares, que proliferan y producen más MEC.

Aunque el TNF y la IL-1 son secretados por los macrófagos y otras células en los focos de inflamación, pueden entrar en la circulación y actuar en lugares distantes en los que inducen la reacción sistémica de fase aguda que, con frecuencia, se asocia a las enfermedades infecciosas e inflamatorias. Entre los componentes de esta reacción están la obnubilación, la fiebre, la síntesis hepática de diversas proteínas de fase aguda (también estimulada por la IL-6), la pérdida de peso de origen metabólico (caquexia), la liberación de neutrófilos a la circulación, y la hipotensión. Estas manifestaciones sistémicas de la inflamación se describen más adelante en este capítulo.

Quimiocinas. Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (8-10 kDa), relacionadas estructuralmente, que actúan, sobre todo, como agentes quimiotácticos para los distintos subtipos de leucocitos. Las dos funciones fundamentales de las quimiocinas son reclutar a los leucocitos a los focos inflamatorios y controlar la organización anatómica normal de las células en los tejidos linfoides, entre otros. Las combinaciones de quimiocinas que se producen de forma temporal en respuesta a los estímulos inflamatorios reclutan unas poblaciones celulares

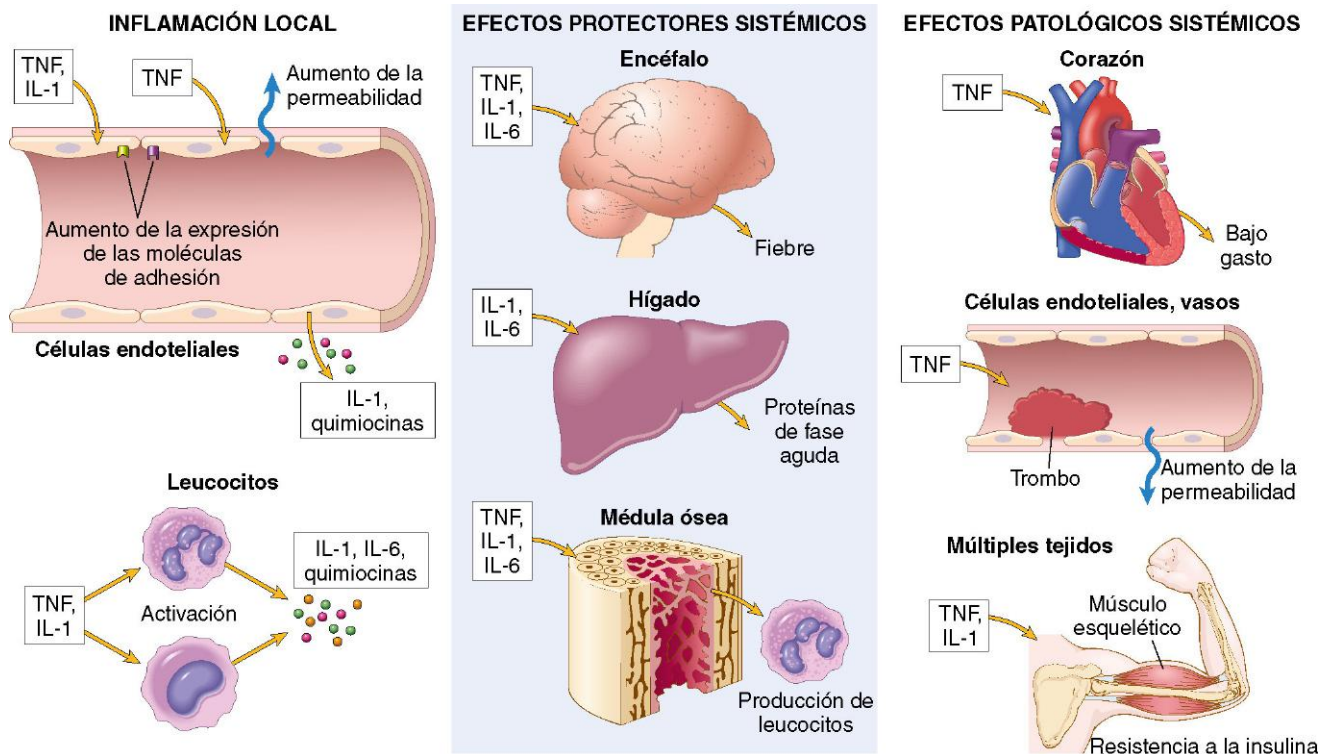


Figura 2-17 Las funciones de las citocinas en la inflamación aguda. Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 son mediadores clave en el reclutamiento de los leucocitos en las respuestas inflamatorias locales y también desempeñan importantes papeles en las reacciones sistémicas de la inflamación. IL, interleucinas; TNF, factor de necrosis tumoral.

determinadas (p. ej., neutrófilos, linfocitos o eosinófilos) a los focos inflamatorios. Las quimiocinas también activan los leucocitos; una de las consecuencias de esta activación, como se comentó antes, es una mayor afinidad de las integrinas de los leucocitos por sus ligandos en las células endoteliales. Algunas quimiocinas se producen de forma constitutiva en los tejidos y son responsables de la segregación anatómica de las distintas poblaciones celulares en los tejidos (p. ej., separación de los linfocitos T y B en distintas áreas dentro de los ganglios y el bazo). Las quimiocinas median su actividad mediante la unión a unos receptores específicos acoplados a la proteína G en las células diana; dos de estos receptores de quimiocinas (llamados CXCR4 y CCR5) son correceptores importantes para la unión y la entrada en los linfocitos del virus de la inmunodeficiencia humana (v. capítulo 4).

Las quimiocinas se clasifican en cuatro grupos en función de la disposición de los residuos cisteína conservados. Los dos grupos fundamentales son las quimiocinas CXC y CC:

- Las *quimiocinas CXC* tienen un aminoácido que separa las cisteínas conservadas y actúan, fundamentalmente, sobre los neutrófilos. La IL-8 es típica de este grupo; es elaborada por los macrófagos activados, las células endoteliales, los mastocitos y los fibroblastos, sobre todo en respuesta a los productos microbianos y otras citocinas, como la IL-1 y el TNF.
- Las *quimiocinas CC* tienen residuos cisteína adyacentes y entre ellas están la proteína atrayente de los monocitos 1 (MCP-1) y la proteína inflamatoria macrofágica 1 α (MIP-1 α) (ambas fundamentalmente quimiotácticas para los monocitos), RANTES (del inglés *regulated on activation, normal T cell-expressed and secreted*, «reguladas durante la activación, expresadas y secretadas por los linfocitos T normales») (quimiotáctica para los linfocitos T CD4+ de memoria y los monocitos) y eotaxina (quimiotáctica para los eosinófilos).

Especies reactivas del oxígeno

Las ERO son sintetizadas por la NADPH oxidasa (oxidasa de los fagocitos) y liberadas por los neutrófilos y macrófagos activados por los microbios, los inmunocomplejos, las citocinas y otra serie de estímulos inflamatorios distintos. La síntesis y la regulación de estos radicales libres derivados del oxígeno se describieron en el capítulo 1, al hablar de la lesión celular, y en este mismo capítulo, cuando se comentó la activación de los leucocitos. Cuando se producen ERO dentro de los lisosomas, destruyen los microbios fagocitados y las células necróticas. Cuando son secretadas en concentraciones bajas, las ERO pueden aumentar la expresión de quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión, lo que amplifica la cascada de los mediadores inflamatorios. En concentraciones altas, estos mediadores son responsables de la lesión tisular por varios mecanismos, incluidos los siguientes: 1) lesión endotelial, con trombosis y aumento de la permeabilidad; 2) activación de proteasas e inactivación de antiproteasas, con la consecuencia neta de degradación de la MEC, y 3) lesión directa de otros tipos celulares (p. ej., células tumorales, eritrocitos, células parenquimatosas). Por suerte, diversos mecanismos protectores antioxidantes (p. ej., mediados por la catalasa, superóxido dismutasa y glutatión) presentes en los tejidos y la sangre reducen al mínimo la toxicidad de los metabolitos del oxígeno (v. capítulo 1).

Óxido nítrico

El NO es un radical libre en forma de gas, soluble y de poca duración, elaborado por muchos tipos celulares y que media diversas funciones. En el sistema nervioso central, regula

la liberación de neurotransmisores y el flujo de sangre. Los macrófagos lo emplean como agente citotóxico para destruir microbios y células tumorales. Cuando es producido por las células endoteliales, relaja el músculo liso vascular y provoca vasodilatación.

El NO es sintetizado *de novo* a partir de la L-arginina, el oxígeno molecular y la NADPH por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Existen tres isoformas de NOS, con distinta distribución tisular.

- El tipo I, la NOS neuronal (nNOS), se expresa de forma constitutiva en las neuronas y no interviene de forma significativa en la inflamación.
- El tipo II, la NOS inducible (iNOS), es inducido en los macrófagos y las células endoteliales en respuesta a una serie de citocinas y mediadores inflamatorios, sobre todo la IL-1, el TNF y el IFN- γ , y a la endotoxina bacteriana, y es responsable de la producción de NO en las reacciones inflamatorias. Esta forma inducible aparece en muchos otros tipos celulares, como los hepatocitos, los miocardiocitos y las células epiteliales respiratorias.
- El tipo III, la NOS epitelial (eNOS), es sintetizado de forma constitutiva, sobre todo (aunque no de forma exclusiva), en el endotelio.

Una función importante del NO es como agente microbicida (citotóxico) en los macrófagos activados. El NO tiene otras funciones en la inflamación, como la vasodilatación, el antagonismo con todos los estadios de la activación plaquetaria (adhesión, agregación y desgranulación) y reducción del reclutamiento de los leucocitos en los focos inflamatorios.

Enzimas lisosómicas de los leucocitos

Los gránulos lisosómicos de los neutrófilos y monocitos contienen muchas enzimas que destruyen las sustancias fagocitadas y pueden provocar lesiones tisulares. El contenido de los gránulos lisosómicos también puede ser liberado por los leucocitos activados, como se describió antes. Las proteasas ácidas suelen estar activadas exclusivamente en el entorno de pH bajo de los fagolisosomas, mientras que las proteasas neutras, como la elastasa, la collagenasa y la catepsina, lo están extracelularmente y provocan lesiones tisulares por degradación de la elastina, del colágeno, de la membrana basal y de otras proteínas de la matriz. Las proteasas neutras también pueden degradar las proteínas del complemento C3 y C5 de forma directa para dar lugar a mediadores vasoactivos, como C3a y C5a, así como generar péptidos similares a la bradisinina a partir del cininógeno.

Los posibles efectos lesivos de las enzimas lisosómicas se ven limitados por la acción de las antiproteasas presentes en el plasma y los líquidos tisulares. Entre ellas destacan la α_1 -antitripsina, el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos, y la α_2 -macroglobulina. La deficiencia de estos inhibidores puede provocar una activación mantenida de las proteasas de los leucocitos, con la consiguiente destrucción tisular en los focos en los que se acumulan los leucocitos. Por ejemplo, la deficiencia de α_1 -antitripsina en el pulmón puede provocar un enfisema panacinar grave (v. capítulo 12).

Neuropéptidos

Igual que las aminas vasoactivas, los neuropéptidos pueden iniciar respuestas inflamatorias; se trata de proteínas pequeñas, como la sustancia P, que transmiten señales dolorosas, regulan el tono vascular y median la permeabilidad vascular. Las fibras nerviosas que secretan neuropéptidos son especialmente llamativas en el pulmón y el tubo digestivo.

RESUMEN

Principales mediadores de la inflamación derivados de células

- Aminas vasoactivas —histamina, serotonina—: sus principales efectos son la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular.
- Metabolitos del AA —prostaglandinas y leucotrienos—: existen varias formas, que están implicadas en las reacciones vasculares, la quimiotaxia de leucocitos y otras reacciones de la inflamación; son antagonizadas por las lipoxinas.
- Citocinas: estas proteínas, elaboradas por muchos tipos celulares, suelen actuar a corto plazo. Median múltiples efectos, sobre todo en el reclutamiento y la migración de los leucocitos; las citocinas más importantes en la inflamación aguda son el TNF, la IL-1, la IL-6 y las quimiocinas.
- ERO: intervienen en la destrucción microbiana y la lesión tisular.
- NO: entre sus efectos destacan la vasodilatación y la destrucción microbiana.
- Enzimas lisosómicas: entre sus acciones destacan la destrucción microbiana y la lesión tisular.

Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas

Las proteínas circulantes de tres sistemas interrelacionados —los sistemas del complemento, la cinina y la coagulación— participan en diversos aspectos de la reacción inflamatoria.

Complemento

El *sistema del complemento* comprende una serie de proteínas plasmáticas que juegan un papel importante en la defensa del huésped (inmunidad) y la inflamación. Cuando se activan,

distintas proteínas del complemento revisten (opsonizan) partículas, como los microbios, para su fagocitosis y destrucción, y contribuyen a la reacción inflamatoria, al aumentar la permeabilidad vascular y la quimiotaxia de los leucocitos. La activación del complemento culmina en la generación de un complejo de ataque de membrana (MAC, del inglés *membrane attack complex*) a modo de poro que abre agujeros en las membranas de los microbios invasores. A continuación, se describe brevemente el papel del sistema del complemento en la inflamación.

- Los componentes del complemento, que se numeran de C1 a C9, aparecen en el plasma en formas inactivas y muchos de ellos se activan mediante proteólisis para adquirir su propia actividad proteolítica, lo que desencadena una cascada enzimática.
- El papel fundamental en la generación de productos del complemento con actividad biológica es la activación del tercer componente, C3 (fig. 2-18). La degradación de este se produce por tres vías: 1) la *vía clásica*, activada por la fijación del primer componente del complemento C1 a los complejos antígeno-anticuerpo; 2) la *vía alternativa*, activada por los polisacáridos bacterianos (p. ej., endotoxina) y otros componentes de la pared de la célula microbiana, y en la que participan determinadas proteínas plasmáticas, entre ellas la properidina y los factores B y D, y 3) la *vía de las lectinas*, en la que una lectina plasmática se liga a los residuos manosa en los microbios y activa un componente precoz de la vía clásica (en ausencia de anticuerpos).
- Estas tres vías dan lugar a la formación de una C3 convertasa, que degrada el C3 a C3a y C3b. Este último se deposita sobre la superficie celular o en la microbiana, en las que se activó el complemento, y, posteriormente, se une al complejo C3 convertasa para formar la C5 convertasa; este complejo degrada C5 para generar C5a y C5b e inicia los estadios finales de la formación de C6 a C9.

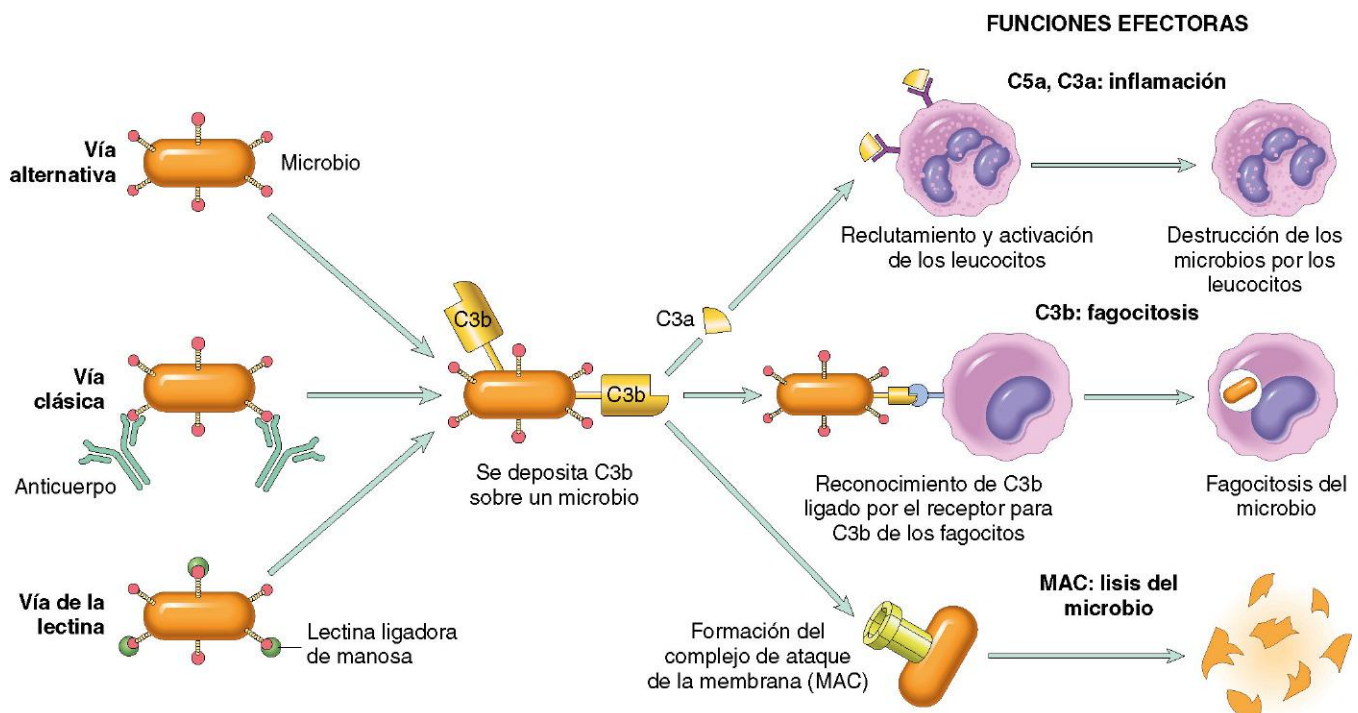


Figura 2-18 La activación y las funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por distintas vías causa la degradación de C3. Las funciones del sistema del complemento vienen medidas por los productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento, así como por el complejo de ataque de la membrana (MAC).

Los factores derivados del complemento que se producen a lo largo de esta vía contribuyen a una serie de fenómenos en la inflamación aguda:

- *Efectos vasculares.* C3a y C5a aumentan la permeabilidad vascular y provocan la vasodilatación porque inducen la liberación de histamina por los mastocitos. Estos productos del complemento también se llaman anafilotoxinas, porque sus acciones recuerdan a las de los mastocitos, que son los principales efectores celulares de la reacción alérgica grave denominada anafilaxia (v. capítulo 4). Asimismo, C5a activa la vía de la lipooxigenasa de metabolismo del AA en los neutrófilos y macrófagos, lo que determina la liberación de más mediadores inflamatorios.
- *Activación, adhesión y quimiotaxia de los leucocitos.* C5a y, en menor medida, C3a y C4a activan los leucocitos, aumentando así su adhesión al endotelio, y es un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos.
- *Fagocitosis.* Cuando se fijan a una superficie microbiana, C3b y su producto proteolítico inactivo iC3b se comportan como opsoninas, que aumentan la fagocitosis por los neutrófilos y los macrófagos, que expresan receptores para estos productos del complemento.
- El MAC, constituido por múltiples copias del componente final C9, destruye algunas bacterias (sobre todo *Neisseria* de pared delgada) mediante la creación de poros que alteran el equilibrio osmótico.

La activación del complemento está controlada de forma estrecha por proteínas reguladoras asociadas a la célula y circulantes. La presencia de estos inhibidores en las membranas de la célula huésped protege a las células normales de una lesión inadecuada durante las reacciones protectoras frente a los microbios. Las deficiencias hereditarias de estas proteínas reguladoras causan una activación espontánea del complemento:

- Una proteína llamada *inhibidor de C1* bloquea la activación de C1, y su deficiencia hereditaria ocasiona una enfermedad

denominada angioedema hereditario, en la que una producción excesiva de cininas secundaria a la activación del complemento provoca edema en múltiples tejidos, incluida la laringe.

- En condiciones normales, otra proteína, llamada *factor acelerador de la degradación* (DAF), limita la formación de las C3 y C5 convertasas. En una enfermedad denominada *hemoglobinuria paroxística nocturna* se produce una deficiencia adquirida de DAF, que determina la lisis mediada por complemento de los eritrocitos (que son más sensibles a la lisis que la mayor parte de las células nucleadas) (v. capítulo 11).
- El *factor H* es una proteína plasmática que también limita la formación de convertasa; su deficiencia se asocia a una nefropatía llamada *síndrome hemolítico urémico* (v. capítulo 13), así como a una permeabilidad vascular espontánea en la *degeneración macular* del ojo.

Incluso en presencia de proteínas reguladoras, una activación inadecuada o excesiva del complemento (p. ej., en las enfermedades mediadas por anticuerpos) puede sobrepasar los mecanismos reguladores; por eso, la activación del complemento es responsable de una lesión tisular grave en distintos trastornos inmunológicos (v. capítulo 4).

Sistemas de la coagulación y de las cininas

Algunas de las moléculas que se activan durante la coagulación de la sangre pueden activar múltiples aspectos de la respuesta inflamatoria. El *factor de Hageman* (también llamado *factor XII de la cascada intrínseca de la coagulación*) (fig. 2-19) es una proteína sintetizada en el hígado que circula en forma inactiva hasta que se encuentra con el colágeno, la membrana basal o las plaquetas activadas (p. ej., en los focos de lesión endotelial). El factor de Hageman activado (factor XIIa) inicia cuatro sistemas que pueden contribuir a la respuesta inflamatoria: 1) el de las cininas, que genera cininas vasoactivas; 2) el de la coagulación, que induce la activación de la trombina, los fibrinopéptidos

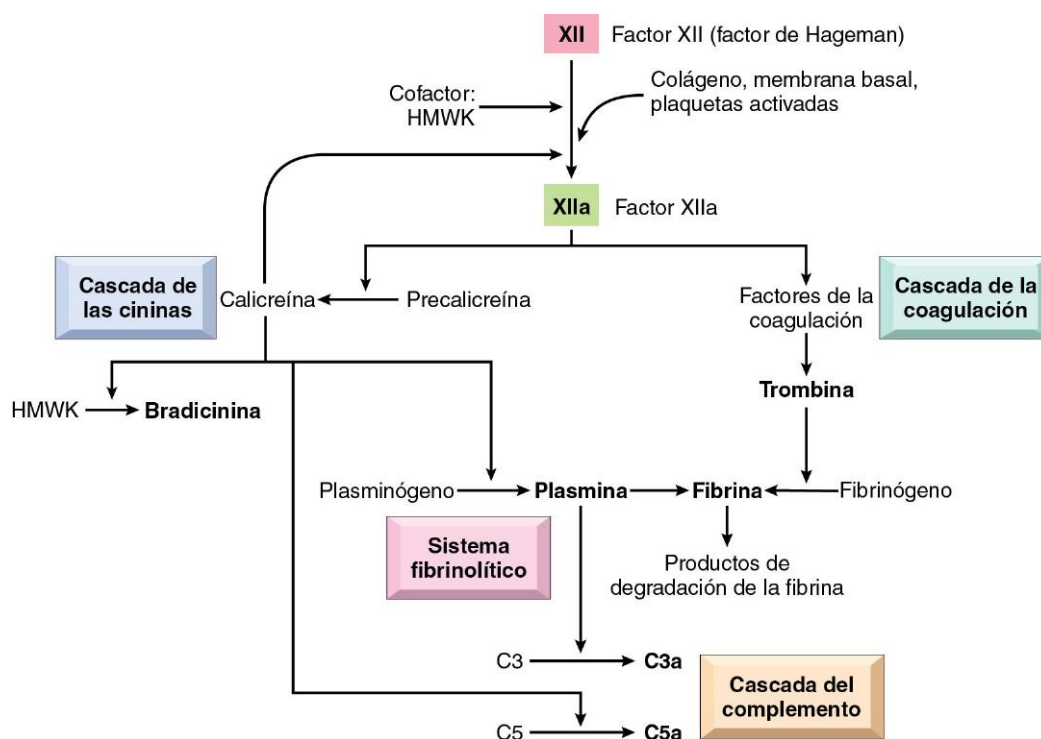


Figura 2-19 Interrelaciones entre los cuatro sistemas mediadores plasmáticos, que se activan por la activación del factor XII (factor de Hageman). Véanse detalles en el texto. HMWK, cininógeno de alto peso molecular.

y el factor X, todos ellos con propiedades inflamatorias; 3) el fibrinolítico, que produce plasmina y trombina inactivadora, y 4) el del complemento, que produce las anafilotoxinas C3a y C5a. Estos sistemas se describen a continuación.

- La activación del *sistema de las cininas* culmina en la formación de *bradisinina* a partir de su precursor circulante, el cininógeno de alto peso molecular (HMWK, del inglés *highmolecular-weight kininogen*) (v. fig. 2-19). Al igual que la histamina, la bradisinina provoca un aumento de la permeabilidad vascular, dilatación arteriolar y contracción del músculo liso bronquial. También produce dolor cuando se inyecta en la piel. Las acciones de la bradisinina duran poco, ya que es degradada con rapidez por las cininasas presentes en el plasma y los tejidos. Cabe destacar que la *calicreína*, un producto intermedio de la cascada de la cinina con actividad quimiotáctica, también es un activador potente del factor de Hageman, lo que representa otro vínculo entre el sistema de las cininas y el de la coagulación.
- En el *sistema de la coagulación* (v. capítulo 3), la cascada proteolítica conduce a la activación de la trombina, que degrada el fibrinógeno circulante soluble para generar un *coágulo de fibrina* insoluble. El *factor Xa*, un producto intermedio de la cascada de la coagulación, aumenta la permeabilidad vascular y la migración de los leucocitos. La trombina participa en la inflamación uniéndose a los receptores activados por proteasas, que se expresan en las plaquetas, las células endoteliales y muchos otros tipos celulares. La unión de la trombina a estos receptores en las células endoteliales determina su activación y fomenta la adhesión de los leucocitos. Además, la trombina genera *fibrinopéptidos* (durante la degradación del fibrinógeno), que aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los leucocitos. La trombina también degrada C5 para generar C5a, lo que vincula la coagulación con la activación del complemento.
- Como regla, siempre que la coagulación se inicia (p. ej., por la activación del factor de Hageman), se produce la activación simultánea del *sistema fibrinolítico*. Este mecanismo sirve para limitar la coagulación al degradar la fibrina, lo que solubiliza el coágulo de fibrina (v. capítulo 3). El *activador del plasminógeno* (liberado por el endotelio, los leucocitos y otros tejidos) y la *calicreína* degradan el *plasminógeno*, una proteína plasmática que se genera sobre el coágulo de fibrina en evolución. El producto resultante, la plasmina, es una proteasa multifuncional que degrada la fibrina y por eso es importante para la lisis de los coágulos. Sin embargo, la fibrinólisis también está implicada en múltiples pasos de los fenómenos vasculares de la inflamación. Por ejemplo, los productos de degradación de la fibrina aumentan la permeabilidad vascular, y la plasmina degrada la proteína C3 del complemento, lo que determina la producción de C3a y vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La plasmina también puede activar el factor de Hageman, amplificando todo este conjunto de respuestas.

Como resulta evidente en el comentario previo, muchas moléculas participan en los distintos aspectos de la reacción inflamatoria y estas moléculas interaccionan con frecuencia, se amplifican o antagonizan. En este sorprendente popurrí de mediadores químicos se pueden identificar los principales elementos que contribuyen a los distintos componentes de la inflamación aguda (tabla 2-7). Todavía se tienen que determinar las contribuciones relativas de los mediadores concretos a las reacciones inflamatorias frente a los distintos estímulos. Este conocimiento debería tener evidentes implicaciones terapéuticas, dado que podría permitir el «diseño a medida» de antagonistas frente a distintas enfermedades inflamatorias.

Tabla 2-7 Papel de los mediadores en las distintas reacciones de la inflamación

Componente inflamatorio	Mediadores
Vasodilatación	Prostaglandinas Óxido nítrico Histamina
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina y serotonina C3a y C5a (mediante la liberación de aminas vasoactivas de los mastocitos, otras células) Bradisinina Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ PAF Sustancia P
Quimiotaxia, reclutamiento y activación de leucocitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B ₄ Productos bacterianos (p. ej., péptidos N-formilo metilo)
Fiebre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dolor	Prostaglandinas Bradisinina
Lesión tisular	Enzimas lisosómicas de los leucocitos Especies reactivas del oxígeno Óxido nítrico

IL-1, interleucina-1; PAF, factor activador de las plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral.

RESUMEN

Mediadores de la inflamación derivados de las proteínas plasmáticas

- **Proteínas del complemento:** la activación del sistema del complemento por los microbios o los anticuerpos determina la generación de múltiples productos de degradación, responsables de la quimiotaxia de los leucocitos, la opsonización y la fagocitosis de los microbios y otras partículas, y la destrucción celular.
- **Proteínas de la coagulación:** el factor XII activado estimula las cascadas de la coagulación, de las cininas y del complemento, y activa el sistema fibrinolítico.
- **Cininas:** producidas por la degradación proteolítica de los precursores, median en las reacciones vasculares y el dolor.

Mecanismos antiinflamatorios

Las reacciones inflamatorias terminan porque muchos de los mediadores duran poco y son destruidos por las *enzimas* degradantes. Además, existen varios mecanismos que contrarrestan los mediadores inflamatorios y permiten limitar o terminar la respuesta inflamatoria. Algunos de estos, como las lipoxinas y las proteínas reguladoras del complemento, se han descrito antes. Los macrófagos activados y otras células secretan una citocina, la IL-10, cuya función principal es regular a la baja las respuestas de los macrófagos activados para dar lugar a un circuito de retroalimentación negativo. En una infrecuente enfermedad hereditaria en la que los receptores para IL-10 están mutados, los pacientes afectados desarrollan una colitis grave durante la lactancia. Otra citocina inflamatoria es el factor transformador

del crecimiento (TGF) β , que es también un mediador de la fibrosis en la reparación tisular tras la inflamación. Asimismo, las células expresan una serie de proteínas intracelulares, como tirosina fosfatasas, que inhiben las señales proinflamatorias activadas por los receptores que reconocen los microbios y las citocinas.

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica es de duración prolongada (semanas a años) y en ella la inflamación mantenida, la lesión tisular y la cicatrización, a menudo mediante fibrosis, ocurren de forma simultánea. A diferencia de la inflamación aguda, que se caracteriza por cambios vasculares, edema y predominio del infiltrado inflamatorio, la inflamación crónica se caracteriza por diversas reacciones (fig. 2-20; v. también tabla 2-1):

- *Infiltración por células mononucleares*, incluidos macrófagos, linfocitos y células plasmáticas
- *Destrucción tisular*, inducida, en gran medida, por los productos de las células inflamatorias
- *Reparación*, que incluye la proliferación de nuevos vasos (angiogénesis) y fibrosis

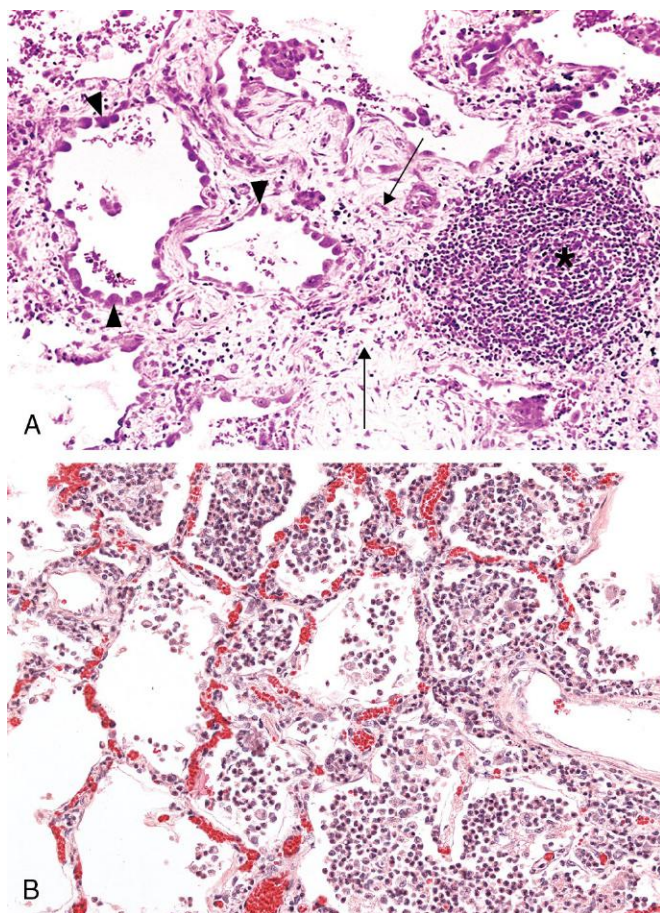


Figura 2-20 A. Inflamación crónica pulmonar que muestra las características histológicas típicas: colección de células inflamatorias crónicas (asterisco); destrucción del parénquima, de forma que los alvéolos normales son sustituidos por espacios revestidos por epitelio cúbico (puntas de flechas), y sustitución por tejido conjuntivo, que produce fibrosis (flechas). B. Por el contrario, en la inflamación pulmonar aguda (bronconeumonía aguda), los neutrófilos ocupan los espacios alveolares y los vasos están congestivos.

La inflamación aguda puede hacerse crónica cuando no es posible resolver la respuesta aguda, bien por persistencia del agente lesivo o por interferencia con el proceso de la curación normal. Por ejemplo, una úlcera péptica duodenal, inicialmente, muestra inflamación aguda, seguida de los primeros estadios de la resolución. Sin embargo, los brotes repetidos de lesión del epitelio duodenal interrumpen este proceso, con la consiguiente lesión, caracterizada por inflamación aguda y crónica de forma simultánea (v. capítulo 14). Alternativamente, algunas lesiones (p. ej., reacciones de mecanismo inmunológico, algunas infecciones víricas) dan lugar a inflamación crónica desde un principio.

La inflamación crónica puede aparecer en las siguientes situaciones:

- *Infecciones persistentes* por microbios que resultan difíciles de erradicar. Entre ellos destacan *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* (agente responsable de la sífilis), y algunos virus y hongos, todos los cuales tienden a producir una infección persistente e inducen una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T, que se llama *hipersensibilidad de tipo retardado* (v. capítulo 4).
- *Enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario (enfermedades por hipersensibilidad)*. Las entidades que se producen por una activación excesiva e inadecuada del sistema inmunitario se reconocen cada vez más como importantes problemas sanitarios (v. capítulo 4). En algunas circunstancias, se producen reacciones inmunitarias frente a los propios tejidos de la persona afectada, lo que ocasiona *enfermedades autoinmunitarias*. En estas, los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria que se autoperpetúa y que produce daño tisular e inflamación persistente. La autoinmunidad juega un papel importante en varias enfermedades crónicas frecuentes y debilitantes, como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o la psoriasis. Las respuestas inmunitarias frente a algunas sustancias medioambientales frecuentes son la causa de las *enfermedades alérgicas*, como el asma bronquial. Las enfermedades de mecanismo inmunitario pueden mostrar patrones morfológicos de inflamación aguda y crónica mixta, porque se caracterizan por brotes repetidos de inflamación. Dado que en la mayor parte de los casos no resulta posible eliminar los antígenos iniciadores, estos trastornos suelen ser crónicos e intratables.
- *Exposición prolongada a agentes con potencial tóxico*. Entre ellos destacan materiales exógenos no degradables, como las partículas de silicio inhalado, que pueden inducir una respuesta inflamatoria crónica en los pulmones (silicosis, v. capítulo 12) y agentes endógenos, como los cristales de colesterol, que pueden contribuir a la aterosclerosis (v. capítulo 9).
- Las formas leves de inflamación crónica pueden ser importantes en la patogenia de muchas enfermedades que, por convención, no son consideradas un trastorno inflamatorio. Entre estas entidades se encuentran procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, la aterosclerosis, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus de tipo 2 asociada, y algunas formas de cáncer, en las que las reacciones inflamatorias inducen el desarrollo del tumor. Como se ha comentado ya en este capítulo, en muchos de estos trastornos, la inflamación es estimulada por el reconocimiento de los estímulos iniciadores por el inflammasoma. El papel de la inflamación en estas afecciones se comenta en los capítulos correspondientes.

Células y mediadores en la inflamación crónica

La combinación de inflamación prolongada y repetida, destrucción tisular y fibrosis que caracteriza a la inflamación crónica implica unas interacciones complejas entre varias poblaciones celulares y los mediadores que secretan. Para comprender la

patogenia de las reacciones inflamatorias crónicas es preciso conocer estas células, así como su respuesta y sus funciones biológicas.

Macrófagos

Los *macrófagos*, las células predominantes en la inflamación crónica, son células tisulares derivadas de los monocitos de la sangre circulante cuando la abandonan. Normalmente, los macrófagos aparecen dispersos por la mayor parte de los tejidos conjuntivos y también se encuentran en órganos como el hígado (donde se denominan células de Kupffer), el bazo y los ganglios linfáticos (donde se conocen como histiocitos del seno), el sistema nervioso central (células de la microglia) y los pulmones (macrófagos alveolares). En conjunto, estas células constituyen el denominado *sistema mononuclear-fagocítico*, que también recibe la antigua denominación de sistema reticuloendotelial. En todos estos tejidos los macrófagos se comportan como filtros para las partículas, los microbios y las células senescentes, además de ser las células efectoras que eliminan los microbios en las respuestas inmunitarias celulares y humorales (v. capítulo 4).

Los monocitos se desarrollan a partir de precursores medulares y circulan en la sangre durante 1 día aproximadamente. Bajo la influencia de las moléculas de adhesión y las quimiocinas, migran al foco de lesión a las 24-48 h del comienzo de la inflamación aguda, como se comentó antes. Cuando los monocitos alcanzan el tejido extravascular, sufren una transformación a macrófagos, que son algo más grandes y viven más tiempo, además de presentar una mayor capacidad fagocítica que los monocitos de la sangre.

Los macrófagos tisulares son activados por diversos estímulos para realizar diversas funciones. Se han descrito dos vías fundamentales de activación de los macrófagos, la *clásica* y la *alternativa* (fig. 2-21):

- La *activación de los macrófagos por la vía clásica* es inducida por productos microbianos como la endotoxina, por las señales generadas por los linfocitos T, sobre todo la citocina IFN- γ , y por sustancias extrañas, incluidos cristales y material particulado.

Los macrófagos activados por la vía clásica producen enzimas lisosómicas, NO y ERO, que aumentan su capacidad de destruir a los organismos ingeridos y secretan citocinas que estimulan la inflamación. Estos macrófagos son importantes en la defensa del huésped frente a los microbios ingeridos y en muchas reacciones inflamatorias crónicas.

- La *activación de los macrófagos por la vía alternativa* es inducida por citocinas distintas del IFN- γ , como la IL-4 y la IL-13, elaboradas por los linfocitos T y otras células, como los mastocitos y los eosinófilos. Los macrófagos activados por la vía alternativa no son microbicidas de forma activa, sino que participan, principalmente, en la reparación tisular. Secretan factores de crecimiento que inducen la angiogenia, activan los fibroblastos y estimulan la síntesis de colágeno. Puede que los macrófagos se activen, inicialmente, por la vía clásica en respuesta a la mayor parte de los estímulos lesivos y, de ese modo, traten de destruir el agente lesivo para, a continuación, sufrir la activación alternativa, que inicia la reparación tisular. Sin embargo, esta secuencia exacta no ha sido demostrado claramente en la mayor parte de las reacciones inflamatorias.

Los macrófagos realizan varios papeles fundamentales en la defensa del huésped y la respuesta inflamatoria.

- Los macrófagos, al igual que los otros tipos de fagocitos, los neutrófilos, *ingieren y eliminan microbios y tejidos muertos*. Dado que los macrófagos responden a las señales activadoras generadas por los linfocitos T, se trata de los fagocitos más importantes en el brazo mediado por células de la respuesta inmunitaria adaptativa (v. capítulo 4).
- Los macrófagos *inician el proceso de reparación tisular* y participan en la formación de cicatrices y la fibrosis.
- Los macrófagos *secretan mediadores de la inflamación*, como citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas, etc.) y eicosanoides. Estas células resultan, de este modo, fundamentales en el inicio y la propagación de todas las reacciones inflamatorias.
- Los macrófagos *muestran antígenos a los linfocitos T* y *responden a las señales que estas células generan*, lo que establece un circuito de retroalimentación clave para la defensa frente a

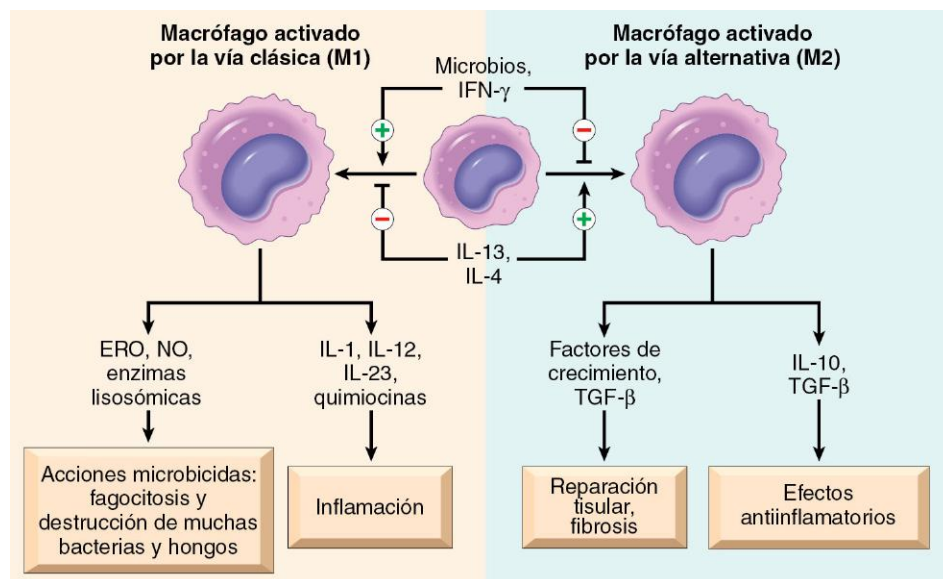


Figura 2-21 Vías de activación de los macrófagos. Distintos estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se conviertan en poblaciones distintas funcionalmente. Los macrófagos activados por la vía clásica son inducidos por los productos microbianos y las citocinas, sobre todo IFN- γ , y son microbicidas, participando así en la inflamación potencialmente lesiva. Los macrófagos activados por la vía alternativa son inducidos por IL-4 e IL-13, elaboradas por los linfocitos T_H2 (un subtipo de linfocitos T colaboradores) y otros leucocitos, y son importantes en la reparación y fibrosis tisular. ERO, especies reactivas del oxígeno; IFN- γ , interferón γ ; IL, interleucina; NO, óxido nítrico; TGF- β , factor transformador del crecimiento β .

los microbios en las respuestas inmunitarias de mecanismo celular. Las mismas interacciones bidireccionales son centrales en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias crónicas. Más adelante se describe el papel de las citocinas en estas interacciones.

Cuando se elimina el estímulo iniciador y la reacción inflamatoria termina, los macrófagos mueren o regresan a los linfáticos. En los focos de inflamación crónica, sin embargo, persiste la acumulación de macrófagos, porque se siguen reclutando de la sangre y proliferan localmente. El IFN- γ también puede inducir la fusión de los macrófagos en unas células gigantes multinucleadas grandes.

Linfocitos

Los *linfocitos* se movilizan ante cualquier estímulo inmunitario específico (p. ej., infecciones), así como durante la inflamación no inmunitaria (p. ej., en la necrosis isquémica o los traumatismos), y son los principales responsables de la inflamación en muchas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias crónicas de otro tipo. La activación de los linfocitos B y T forma parte de la respuesta inmunitaria adaptativa en las enfermedades inmunológicas y las infecciones (v. capítulo 4). Ambos tipos de linfocitos migran hacia los focos de inflamación empleando algunas de las mismas parejas de moléculas de adhesión y quimiocinas que reclutan a otros leucocitos. En los tejidos, los linfocitos B pueden dar lugar a las *células plasmáticas*, secretoras de anticuerpos, y los linfocitos T CD4⁺ son activados para secretar citocinas.

Dada su capacidad para secretar citocinas, los linfocitos T CD4⁺ inducen la inflamación y condicionan la naturaleza de la reacción inflamatoria. Existen tres subtipos de linfocitos T colaboradores CD4⁺ que secretan distintos grupos de citocinas e inducen distintos tipos de inflamación:

- Los linfocitos T_H1 producen la citocina IFN- γ , que activa a los macrófagos por la vía clásica.
- Los linfocitos T_H2 secretan IL-4, IL-5 e IL-13, que reclutan y activan los eosinófilos y son responsables de la vía alternativa de activación de los macrófagos.
- Los linfocitos T_H17 secretan IL-17 y otras citocinas, que inducen la secreción de las quimiocinas responsables del reclutamiento de los neutrófilos y los monocitos hacia el lugar de reacción.

Tanto los linfocitos T_H1 como los T_H17 participan en las respuestas defensivas frente a muchos tipos de bacterias y virus, así como en las enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos T_H2 son importantes en la defensa frente a los helmintos y en la inflamación alérgica. Estos subtipos de linfocitos T y sus funciones se describen más detalladamente en el capítulo 4.

Los linfocitos y los macrófagos interactúan de forma bidireccional, y estas interacciones juegan un importante papel en la propagación de la inflamación crónica (fig. 2-22). Los macrófagos expresan antígenos para los linfocitos T, expresan moléculas de membrana (llamadas coestimuladores) y elaboran citocinas (IL-12, entre otras), que estimulan las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 4). A su vez, los linfocitos T producen citocinas, descritas antes, responsables del reclutamiento y de la activación de los macrófagos y que promueven, de este modo, una mayor presentación de antígenos y secreción de citocinas. La consecuencia es un ciclo de reacciones celulares que alimentan y mantienen la inflamación crónica. En algunas reacciones inflamatorias intensas y prolongadas, la acumulación de linfocitos y de células presentadoras de antígeno y plasmáticas puede adoptar la morfología de los órganos linfoides y, al igual que sucede en los ganglios linfáticos, llegan, incluso, a contener centros germinales bien conformados. Este patrón de organogénesis linfóide se encuentra con frecuencia en la sinovial de los pacientes con una artritis reumatoide de larga evolución y la tiroides de sujetos que presentan tiroiditis autoinmunitaria.

Otras células

Normalmente, los *eosinófilos* se encuentran en los focos de inflamación que rodean las infecciones parasitarias y como parte de las reacciones inmunitarias mediadas por IgE, sobre todo las asociadas a alérgenos. Su reclutamiento depende de moléculas de adhesión similares a las empleadas por los neutrófilos, así como de quimiocinas específicas (p. ej., eotaxina) elaboradas por los leucocitos y las células epiteliales. En los gránulos de los eosinófilos se encuentra la proteína básica mayor, una proteína catiónica muy cargada que resulta tóxica para los parásitos, pero que también provoca necrosis de las células epiteliales.

Los *mastocitos* son células centinela distribuidas, generalmente, por el tejido conjuntivo de todo el cuerpo que pueden participar en las respuestas inflamatorias agudas y crónicas. En las personas atópicas (con tendencia a presentar reacciones alérgicas), los mastocitos están armados con un anticuerpo IgE específico frente a determinados antígenos medioambientales.

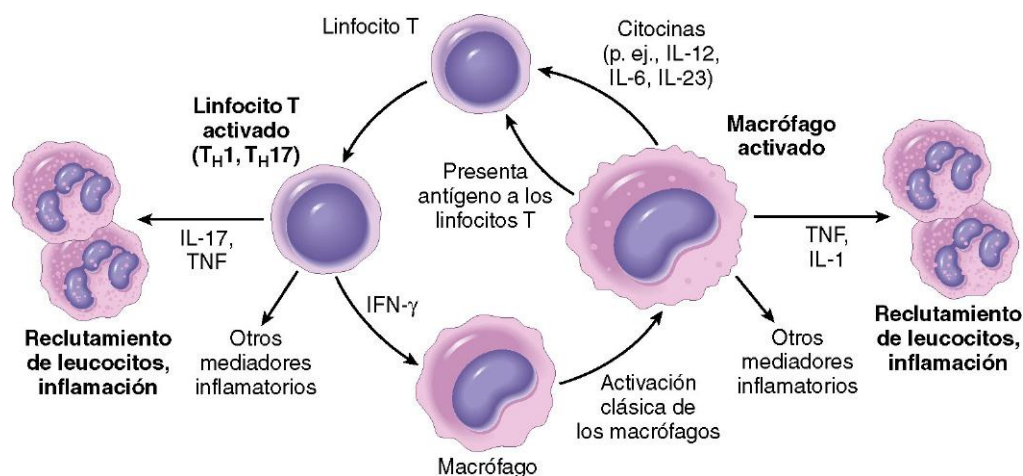


Figura 2-22 Interacciones entre los macrófagos y los linfocitos en la inflamación crónica. Los linfocitos activados y los macrófagos se estimulan entre ellos y ambos tipos de células liberan mediadores inflamatorios que influyen sobre otras células. IFN- γ , interferón γ ; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

Cuando, posteriormente, se encuentran con estos antígenos, los mastocitos revestidos por IgE se activan y liberan histaminas y metabolitos del AA, que inducen los cambios vasculares precoces de la inflamación aguda. Los mastocitos armados con IgE son elementos centrales en las reacciones alérgicas, incluido el shock anafiláctico (v. capítulo 4). Asimismo, los mastocitos pueden elaborar citocinas, como TNF, y quimiocinas, y pueden tener un papel beneficioso en la lucha contra estas infecciones.

Un punto final importante: *aunque la presencia de neutrófilos es característica de la inflamación aguda, muchas formas de inflamación crónica pueden seguir teniendo extensos infiltrados neutrófilos, bien por persistencia de los microbios o de las células necróticas o por los mediadores elaborados por los macrófagos. Estas lesiones inflamatorias se llaman, en ocasiones, «crónicas agudizadas» — como sucede, por ejemplo, en la inflamación ósea (osteomielitis) —.*

Inflamación granulomatosa

La inflamación granulomatosa es un patrón definido de inflamación crónica, caracterizado por agregados de macrófagos activados con linfocitos aislados. Los granulomas son característicos de algunos cuadros patológicos específicos; por eso, el reconocimiento de este patrón granulomatoso es importante, dado el limitado número de procesos (algunos con riesgo para la vida) que los provocan (tabla 2-8). Los granulomas se forman en tres situaciones:

- Cuando existe una respuesta persistente de linfocitos T frente a determinados gérmenes (como *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* u hongos) en las que las citocinas generadas por los linfocitos T son responsables de una activación crónica de macrófagos. *La tuberculosis es el prototipo de enfermedad granulomatosa secundaria a una infección y siempre se debe descartar cuando se identifiquen granulomas.*
- Los granulomas pueden aparecer también en algunas enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario, sobre todo en la enfermedad de Crohn, que es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y una causa importante de inflamación granulomatosa en EE. UU.
- También se encuentran en una enfermedad de etiología desconocida llamada sarcoidosis y se desarrollan en respuesta a cuerpos extraños relativamente inertes (p. ej., sutura, astillas), dando lugar al denominado *granuloma de cuerpo extraño*.

La formación de un granuloma permite aislar de forma eficaz el agente lesivo y, por eso, constituye un mecanismo útil de defensa. Sin embargo, la formación del granuloma no siempre consigue erradicar el agente causal, que, con frecuencia, resulta

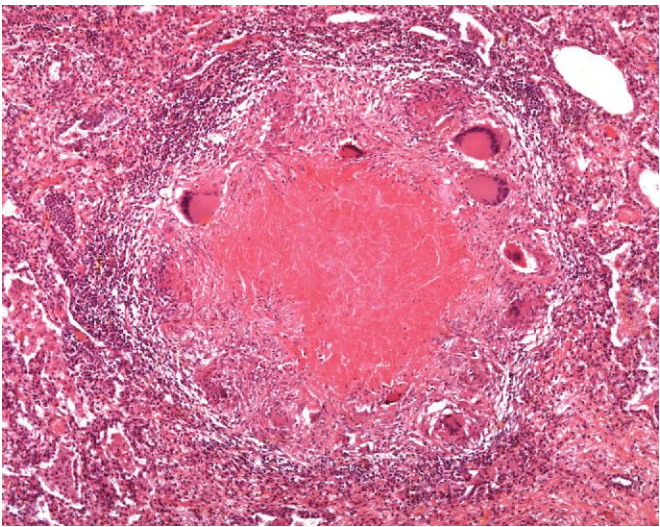


Figura 2-23 Granuloma típico secundario a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que muestra un área central de necrosis caseosa, macrófagos epitelioides activados, células gigantes y una acumulación periférica de linfocitos.

resistente a la degradación o destrucción y la inflamación granulomatosa, con la consiguiente fibrosis, puede ser la causa principal de disfunción orgánica en algunos trastornos, como la tuberculosis.

MORFOLOGÍA

En las preparaciones habituales de la tinción de hematoxilina-eosina (H-E) (fig. 2-23), algunos de los macrófagos activados de los granulomas tienen un citoplasma granular rosado, con límites celulares poco definidos; estas células se llaman **células epitelioides** por su parecido a los epitelios. Es típico que los agregados de macrófagos epitelioides estén rodeados por un collar de linfocitos. Otros granulomas pueden tener un ribete de fibroblastos y tejido conjuntivo. Es frecuente, aunque no constante, encontrar **células gigantes** multinucleadas de 40-50 µm de diámetro en los granulomas. Estas células muestran una gran cantidad de citoplasma y muchos núcleos, y se producen por la fusión de múltiples macrófagos activados. En los granulomas asociados a algunos agentes infecciosos (sobre todo el bacilo tuberculoso), la combinación de hipoxia y lesión por radicales libres provoca una zona central de necrosis. El

Tabla 2-8 Ejemplos de enfermedades con inflamación granulomatosa

Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granuloma caseificante (tubérculo): foco de macrófagos activados (células epitelioides), rodeados por una corona de fibroblastos, linfocitos, histiocitos, ocasionales células gigantes de tipo Langhans; necrosis central con restos amorfos granulares; bacilos ácido-alcohol-resistentes
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos ácido-alcohol-resistentes en los macrófagos; granulomas no caseificantes
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma: lesión que puede ser microscópica o visible macroscópicamente, pared limitante con histiocitos; infiltrado de células plasmáticas; las células centrales están necróticas sin pérdida del contorno celular
Enfermedad por arañazo de gato	Bacilo gramnegativo	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos; células gigantes infrecuentes
Sarcoidosis	Etiología desconocida	Granulomas no caseificantes con abundantes macrófagos activados
Enfermedad de Crohn	Reacción inmunitaria frente a bacterias intestinales, autoantígenos	Ocasionales granulomas no caseificantes en la pared del intestino con un denso infiltrado inflamatorio crónico

estudio macroscópico muestra un aspecto granular de esta zona, que recuerda al del queso, que justifica la denominación de **necrosis caseosa** (v. capítulos 1 y 13). El estudio histológico del material necrótico muestra restos granulares amorfos eosinófilos sin estructura con pérdida completa de los detalles celulares. Los granulomas observados en la enfermedad de Crohn, la sarcoidosis y las reacciones de cuerpo extraño, en general, no tienen necrosis central y se llaman «no caseificantes». La curación de los granulomas se asocia a fibrosis, que puede ser bastante extensa.

RESUMEN

Características de la inflamación crónica

- Respuesta prolongada del huésped frente a un estímulo persistente
- Causada por microbios que resisten la eliminación, las respuestas inmunitarias contra antígenos propios y medioambientales, y algunas sustancias tóxicas (p. ej., sílice); es la base de muchas enfermedades importantes
- Caracterizada por inflamación persistente, lesión tisular, intentos de reparación con cicatrización y respuesta inmunitaria
- Infiltrado celular constituido por macrófagos activados, linfocitos y células plasmáticas, a menudo con llamativa fibrosis
- Mediada por citocinas producidas por los macrófagos y linfocitos (sobre todo T) con tendencia a una respuesta inflamatoria prolongada y amplificada por las interacciones bidireccionales entre estas células

EFFECTOS SISTÉMICOS DE LA INFLAMACIÓN

Cualquier persona que haya sufrido un brote grave de una enfermedad vírica (como la gripe) ha experimentado los efectos sistémicos de la inflamación, conocidos, en conjunto, como *reacción de fase aguda* o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 son los mediadores más importantes de la reacción de fase aguda. Estas citocinas son elaboradas por los leucocitos (y otros tipos celulares) en respuesta a la infección o en las reacciones inmunitarias y se liberan a nivel sistémico. El TNF y la IL-1 tienen acciones biológicas parecidas, aunque pueden mostrar sutiles diferencias (v. fig. 2-17). La IL-6 estimula la síntesis hepática de una serie de proteínas plasmáticas, que se describen a continuación.

La respuesta de fase aguda incluye varios cambios clínicos y patológicos:

- *Fiebre*, caracterizada por el aumento de la temperatura corporal. Es una de las manifestaciones más llamativas de la respuesta de fase aguda. Se produce en respuesta a unas sustancias denominadas pirógenos, que actúan estimulando la síntesis de prostaglandinas en las células vasculares y perivasculares hipotalámicas. Los productos bacterianos, como el lipopolisacárido (LPS) (llamados *pirógenos exógenos*), estimulan la liberación de citocinas por los leucocitos, como la IL-1 y el TNF (los llamados *pirógenos endógenos*), que aumentan las concentraciones de ciclooxigenasas para

convertir el AA en prostaglandinas. En la zona del hipotálamo, las prostaglandinas, sobre todo PGE₂, estimulan la producción de neurotransmisores, que permiten restablecer el punto de ajuste de la temperatura en un nivel superior. Los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre porque inhiben la ciclooxigenasa y bloquean, de este modo, la síntesis de prostaglandinas. Aunque la fiebre se reconoce como signo de infección desde hace cientos de años, todavía no está claro cuál puede ser la intención de esta reacción. Se ha demostrado que el aumento de la temperatura corporal ayuda a los anfibios a defenderse frente a las infecciones microbianas y se asume que la fiebre tiene la misma función en los mamíferos, aunque se desconoce el mecanismo.

- *Aumento de las concentraciones plasmáticas de las proteínas de fase aguda*. Estas proteínas plasmáticas se sintetizan fundamentalmente en el hígado y, en presencia de inflamación aguda, sus concentraciones pueden aumentar varios cientos de veces. Tres de las mejor conocidas de estas proteínas son la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína amiloide sérica (SAA). La síntesis de estas moléculas por los hepatocitos es estimulada por citocinas, sobre todo por la IL-6. Muchas proteínas de fase aguda, como PCR y SAA, se ligan a las paredes celulares de los microbios, y pueden actuar como opsoninas y fijar el complemento, lo que induce la eliminación de los microbios. El fibrinógeno se une a los eritrocitos y determina que formen pilas, que se sedimentan con mayor rapidez para una densidad determinada que los eritrocitos separados. Esta es la base de la determinación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), una prueba sencilla para la respuesta inflamatoria sistémica, causada por una serie de estímulos, incluidos los LPS. Las determinaciones seriadas de la VSG y de la PCR permiten valorar la respuesta terapéutica en pacientes con trastornos inflamatorios, como la artritis reumatoide. Actualmente, el aumento de las concentraciones séricas de PCR se emplea como marcador del aumento del riesgo de infarto de miocardio o ictus en los pacientes con aterosclerosis. Se cree que la inflamación está implicada en el desarrollo de la aterosclerosis (v. capítulo 9) y el aumento de la PCR es una medida de la inflamación.
- La *leucocitosis* es una característica frecuente en las reacciones inflamatorias, sobre todo las inducidas por una infección bacteriana (v. tabla 11-6, capítulo 11). El recuento de leucocitos suele aumentar hasta 15.000-20.000 células/ml, pero en algunos casos extraordinarios pueden llegar a 40.000-100.000 células/ml. Estos aumentos tan extremos se llaman *reacciones leucemoides*, porque recuerdan a las presentes en las leucemias. Inicialmente, la leucocitosis se produce por la liberación acelerada de células (bajo la influencia de las citocinas, incluidos el TNF y la IL-1) de la reserva posmitótica medular. En la sangre se pueden encontrar neutrófilos maduros e inmaduros; la presencia de células inmaduras circulantes se llama «desviación a la izquierda». La infección prolongada estimula también la producción de factores estimuladores de las colonias (CSF), que aumentan la producción medular de leucocitos, lo que permite compensar su consumo en la reacción inflamatoria. La mayor parte de las infecciones bacterianas determinan un aumento del recuento de neutrófilos en la sangre, lo que se denomina neutrofilia. Las infecciones víricas, como la mononucleosis infecciosa, la parotiditis y la rubéola, se asocian a un aumento del número de linfocitos (linfocitosis). En el asma bronquial, la fiebre del heno y las infecciones parasitarias provocan un aumento del número absoluto de eosinófilos, lo que se conoce como eosinofilia. Algunas infecciones (fiebre tiroidea e infecciones por algunos virus, rickettsias y protozoos), paradójicamente, se asocian a una reducción del número de leucocitos circulantes

(leucopenia), posiblemente por el secuestro inducido por las citocinas de los linfocitos en los ganglios.

- Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda son un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca; una reducción de la sudoración, sobre todo como consecuencia de la redirección del flujo de sangre desde los lechos cutáneos a los de los vasos profundos para reducir la pérdida de calor por la piel; y temblores (tiritona), escalofríos (sensación de tener frío porque el hipotálamo reajusta la temperatura corporal), anorexia, somnolencia y malestar, posiblemente secundarios a la acción de las citocinas sobre las células del encéfalo.
- En las infecciones bacterianas graves (septicemia), la gran cantidad de productos bacterianos presentes en la sangre o el tejido extravascular estimula la producción de varias citocinas, sobre todo TNF, además de IL-12 e IL-1. El TNF puede producir una coagulación intravascular diseminada (CID), alteraciones metabólicas como acidosis y shock por hipotensión. Esta tríada clínica se describe como *shock séptico* y se describe detalladamente en el capítulo 3.

RESUMEN

Efectos sistémicos de la inflamación

- Fiebre: las citocinas (TNF, IL-1) estimulan la producción hipotalámica de prostaglandinas
- Producción de proteínas de fase aguda: PCR, entre otras; la síntesis aumenta por las citocinas (IL-6, entre otras) que actúan sobre los hepatocitos
- Leucocitosis: las citocinas (CSF) estimulan la producción de leucocitos a partir de precursores medulares
- En algunas infecciones graves, shock séptico: reducción de la presión arterial, CID, alteraciones metabólicas; inducido por unas concentraciones altas de TNF

Incluso antes de que termine la reacción inflamatoria, el cuerpo empieza el proceso de cicatrización de la lesión y de recuperación de la estructura y la función normales. Este proceso se denomina *reparación*, y se basa en la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares y el depósito de tejido conjuntivo. Los defectos en la reparación tisular tienen graves consecuencias. Por el contrario, un excesivo depósito de tejido conjuntivo (fibrosis) también provoca importantes alteraciones. Por tanto, los mecanismos y la regulación del proceso de reparación tienen la máxima importancia fisiológica y patológica.

VISIÓN GENERAL DE LA REPARACIÓN TISULAR

Un aspecto clave para la supervivencia de un organismo es su capacidad de reparar las lesiones provocadas por agresiones tóxicas e inflamatorias. La respuesta inflamatoria frente a los microbios y los tejidos lesionados no solo permite eliminar estos peligros, sino que también activa el proceso de reparación. La reparación, que, en ocasiones, se llama cicatrización, alude a la recuperación de la arquitectura del tejido y de su función tras una lesión. Se consigue mediante dos tipos de reacciones: regeneración del tejido lesionado y formación de cicatriz mediante depósito de tejido conjuntivo (fig. 2-24).

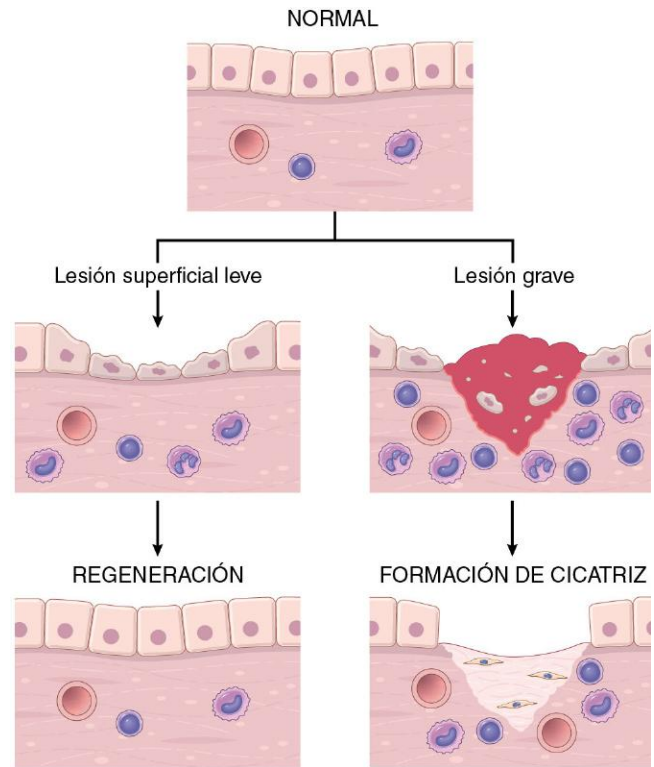


Figura 2-24 Mecanismos de la reparación tisular: regeneración y formación de cicatrices. Tras una lesión leve, que ocasiona daños en el epitelio, pero no en los tejidos subyacentes, se produce la resolución por regeneración, pero, cuando la lesión es más grave y afecta al tejido conjuntivo, la reparación se produce mediante la formación de cicatriz.

- **Regeneración.** Algunos tejidos pueden sustituir las células dañadas y, básicamente, recuperan un estado normal, en un proceso llamado regeneración. La regeneración se produce por la proliferación de células residuales (no lesionadas) que conservan la capacidad de división y por la sustitución a partir de las células madre del tejido. Es la respuesta típica ante una lesión de los epitelios que se dividen con rapidez en la piel y el intestino, así como en algunos órganos parenquimatosos, sobre todo en el hígado.
- **Formación de cicatriz.** Cuando los tejidos lesionados no pueden regenerarse o si las estructuras de soporte del tejido han sufrido lesiones graves, la reparación se produce mediante el depósito de un tejido conjuntivo (fibroso), proceso que se traduce en la formación de una cicatriz. Aunque la cicatriz fibrosa no puede realizar la función de las células parenquimatosas perdidas, aporta suficiente estabilidad estructural como para que el tejido lesionado pueda realizar su función. El término *fibrosis* se suele emplear para describir el depósito más extenso de colágeno que tiene lugar en los pulmones, el hígado, los riñones y otros órganos como consecuencia de la inflamación crónica o en el miocardio tras una necrosis isquémica extensa (infarto). Cuando se produce fibrosis en un espacio tisular ocupado por un exudado inflamatorio, se habla de organización (como en la neumonía organizativa que afecta al pulmón).

Tras muchos tipos frecuentes de lesión, la regeneración y la formación de cicatriz contribuyen en grados variables a la reparación final. Ambos procesos pasan por la proliferación de diversas células y las interacciones estrechas entre las células y la MEC. La siguiente sección analiza los principios de la proliferación celular, los papeles de los factores de crecimiento en

la proliferación de los distintos tipos celulares implicados en la reparación y las funciones de las células madre en la homeostasis tisular. A continuación, se resumen algunas propiedades importantes de la MEC y su participación en la reparación. Estas secciones son la base para plantearse las principales características de la regeneración y la curación mediante la formación de cicatrices. Finalmente, se ofrece una descripción de la cicatrización de las heridas cutáneas y de la fibrosis (cicatrización) de los órganos parenquimatosos, como ejemplos ilustrativos del proceso de reparación.

REGENERACIÓN CELULAR Y TISULAR

La regeneración de las células y de los tejidos lesionados implica la proliferación celular, regulada por los factores de crecimiento y dependiente de la integridad de la MEC. Antes de describir ejemplos de reparación por regeneración, se van a comentar los principios generales de la proliferación celular y las funciones de la MEC en este proceso.

Control de la proliferación celular

Varios tipos de células proliferan durante la reparación tisular. Entre ellas destacan los restos del tejido lesionado (que tratan de recuperar la estructura normal), las células endoteliales vasculares (para generar nuevos vasos que aporten los nutrientes necesarios en el proceso de reparación) y fibroblastos (la fuente del tejido fibroso que forma la cicatriz que rellena los defectos que no se pueden corregir mediante la regeneración). La proliferación de estos tipos celulares viene regulada por unas proteínas llamadas *factores de crecimiento*. La producción de los factores de crecimiento polipeptídicos y la capacidad de división de las células en respuesta a los mismos determinan, en gran medida, la calidad del proceso reparativo.

El tamaño normal de las poblaciones celulares viene determinado por el equilibrio entre la proliferación celular, la muerte celular por apoptosis y la aparición de células recién diferenciadas a partir de las células madre (fig. 2-25). Los procesos clave en la proliferación celular son la replicación del ADN y las mitosis. La secuencia de acontecimientos que controla estos dos procesos se denomina *ciclo celular* y se describe detalladamente en el capítulo 5 en relación con el cáncer. Aquí basta con recordar que las células que no se dividen se encuentran paradas en el ciclo celular de la fase G_1 o han abandonado el ciclo y se encuentran en la fase G_0 . Los factores de crecimiento estimulan que las células pasen de la fase G_0 a la G_1 y, posteriormente, evolucionen a las fases de síntesis de ADN (fase S), G_2 y de mitosis (M). La progresión viene regulada por las ciclinas, cuya actividad está controlada por las cinasas dependientes de ciclina. Cuando las células entran en la fase S, se replica su ADN, y evolucionan pasando a las fases G_2 y de mitosis.

Capacidades proliferativas de los tejidos

La capacidad de reparación de los tejidos depende, en gran medida, de su capacidad proliferativa intrínseca. En función de este criterio, los tejidos corporales se dividen en tres grupos.

- **Tejidos lábiles** (que se dividen de forma continua). Las células de estos tejidos se pierden continuamente y son sustituidos por maduración de las células madre y proliferación de células maduras. Entre las células lábiles destacan las hematopoyéticas medulares y la mayor parte de los epitelios de superficie,

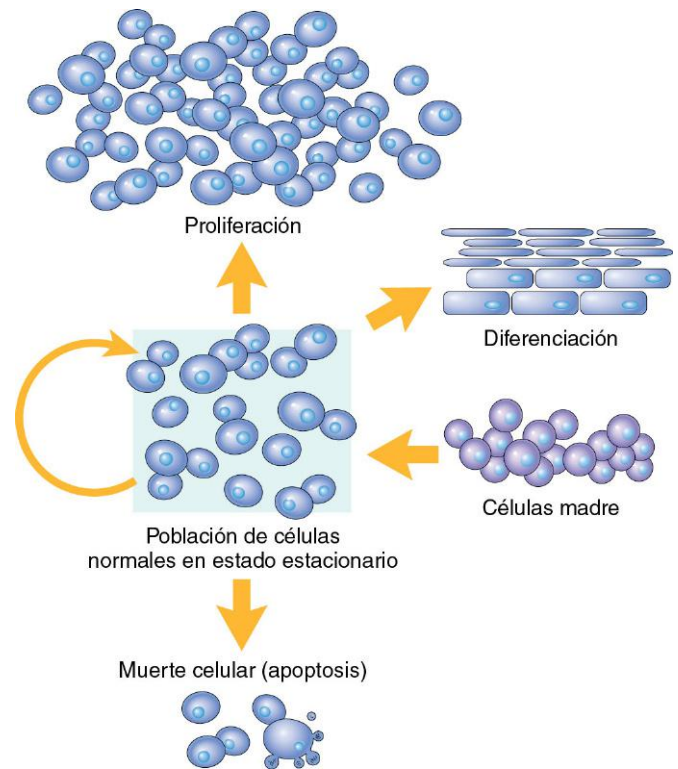


Figura 2-25 Mecanismos que regulan las poblaciones celulares. Los números de células se pueden alterar mediante un aumento o una reducción del aporte de células madre, a través de la muerte celular por apoptosis o mediante cambios en la velocidad de proliferación o diferenciación.

(Modificado de McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. *Cancer Metastasis Rev* 11:157, 1992.)

como la superficie escamosa estratificada de la piel, la cavidad oral, la vagina y el cérvix; el epitelio cúbico de los conductos que drenan los órganos exocrinos (p. ej., glándulas salivales, páncreas, vía biliar); el epitelio cilíndrico del tubo digestivo, el útero y la trompa de Falopio; y el epitelio transicional de la vía urinaria. Estos tejidos pueden regenerarse con rapidez tras la lesión, siempre que se conserve la reserva de células madre.

- **Tejidos estables.** Las células de estos tejidos están en reposo y, en estado normal, su actividad de replicación es mínima. Sin embargo, estas células pueden regenerar en respuesta a una lesión o a la pérdida de masa tisular. Las células estables constituyen el parénquima de la mayor parte de los tejidos sólidos, como el hígado, los riñones o el páncreas. Entre ellas también se encuentran las células endoteliales, los fibroblastos y las células musculares lisas; su proliferación tiene especial importancia en la cicatrización de las heridas. Con la excepción del hígado, los tejidos estables tienen una capacidad limitada de regeneración tras una lesión.
- **Tejidos permanentes.** Las células de estos tejidos se consideran diferenciadas de forma terminal y no proliferativas en la vida posnatal. La mayor parte de las neuronas y de los miocardiocitos pertenecen a esta categoría. Por eso, las lesiones encefálicas o cardíacas son irreversibles y provocan una cicatriz, dado que las neuronas y los miocardiocitos no pueden regenerarse. Se produce una replicación y diferenciación limitada a partir de las células madre en algunas regiones del encéfalo adulto y existe alguna evidencia de la existencia de células madre cardíacas, que pueden proliferar tras la necrosis miocárdica. A pesar de todo e independientemente de que pueda existir cierta capacidad proliferativa en estos

tejidos, resulta insuficiente para conseguir la regeneración de los mismos tras una lesión. El músculo esquelético se suele clasificar dentro de los tejidos permanentes, pero las células satélite unidas a la vaina del endomisio aportan cierta capacidad regenerativa a este tejido. En los tejidos permanentes, la formación de cicatriz es el fenómeno que predomina en la reparación.

Salvo los tejidos constituidos principalmente por células permanentes sin capacidad de dividirse (p. ej., músculo cardíaco, nervios), la mayor parte de los tejidos maduros contienen porcentajes variables de los tres tipos celulares: células en división continua, células quiescentes que pueden volver a entrar en el ciclo celular y células que han perdido su capacidad de replicación.

Células madre

En la mayor parte de los tejidos capaces de dividirse, las células maduras están diferenciadas de forma terminal y viven poco tiempo. Conforme van muriendo las células maduras, el tejido se recupera por la diferenciación de las células que se generan a partir de las células madre. Por tanto, en estos tejidos se produce un equilibrio homeostático entre la replicación, la autorrenovación y la diferenciación de las células madre y la muerte de las células maduras totalmente diferenciadas. Estas relaciones resultan especialmente evidentes en los epitelios sometidos a divisiones continuadas de la piel y del tubo digestivo, en los que las células madre se localizan cerca de la capa basal del epitelio y las células se diferencian conforme van migrando hacia las capas altas del epitelio, antes de morir y ser eliminadas desde la superficie.

Las células madre se caracterizan por dos propiedades importantes: capacidad de autorrenovación y replicación asimétrica. Esta última alude a que, cuando una célula madre se divide, una célula hija entra en una vía de diferenciación y da origen a células maduras, mientras que la otra sigue siendo una célula madre indiferenciada que conserva su capacidad de autorrenovación, la cual permite a las células madre mantener una población funcional de precursores durante prolongados períodos de tiempo. Aunque la bibliografía científica está llena de descripciones de distintos tipos de células madre, fundamentalmente existen dos:

- Las *células madre embrionarias (células ME)* son las más indiferenciadas de las células madre. Se encuentran en la masa celular interna del blastocisto y tienen una amplia capacidad de autorrenovación. Por eso, se pueden mantener en cultivo durante más de 1 año sin que se diferencien. En condiciones de cultivo adecuadas, es posible inducir estas células ME para que formen células especializadas de las tres capas de células germinales, incluidos neuronas, músculo cardíaco, hepatocitos y células de los islotes pancreáticos.
- Las *células madre adultas*, denominadas también células madre tisulares, son menos indiferenciadas que las células ME y se encuentran entre las células diferenciadas de un órgano o tejido. Aunque, al igual que las células ME, tienen capacidad de autorrenovación, esta propiedad resulta mucho más limitada. Además, su capacidad de estirpe (capacidad de dar origen a células especializadas) se limita a algunas o a todas las células diferenciadas del órgano o tejido en el que se encuentran.

Se cree que la función normal de las células ME es originar todas las células del organismo, mientras que las células madre adultas están implicadas en la homeostasis tisular. Mantienen el tamaño del compartimento tanto en los tejidos de alta capacidad de recambio, como la piel, la médula ósea y el epitelio intestinal, como en los que tienen un recambio bajo, como el corazón y los vasos

sanguíneos. Aunque existe un gran interés en aislar e infundir células madre tisulares para recuperar las células especializadas de órganos como el corazón (tras un infarto de miocardio) y el encéfalo (tras un ictus), estas células son poco frecuentes y resulta muy difícil aislarlas en estado puro. Además, se encuentran en microambientes especializados dentro de un órgano, denominados *nichos de células madre*. Parece que las señales de otras células presentes en estos nichos hacen que las células madre se mantengan indiferenciadas y quiescentes. Los nichos de células madre se han identificado en muchos órganos. En el encéfalo se encuentran células madre neurales en la zona subventricular y la circunvolución dentada, mientras que en la piel las células madre tisulares se localizan en la región que protruye el folículo piloso y, en la córnea, se encuentran en el limbo.

Puede que las células madre tisulares estudiadas de forma más amplia sean las hematopoyéticas presentes en la médula ósea. Aunque son escasas, se pueden purificar hasta dejarlas casi en estado puro gracias a los marcadores de la superficie celular. Las células madre hematopoyéticas pueden ser aisladas en la médula y también en la sangre periférica, previa movilización con la administración de algunas citocinas, como el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). Como se sabe, pueden dar lugar a todas las estirpes de células de la sangre y reponen de forma continua los elementos formes de la sangre a medida que se van consumiendo en la periferia. En la práctica clínica, las células madre medulares se utilizan en el tratamiento de enfermedades como las leucemias y los linfomas (v. capítulo 11). Además de las células madre hematopoyéticas, la médula ósea contiene también una población algo distinta de células madre tisulares, que, con frecuencia, se llaman *células madre mesenquimatosas*. Estas pueden originar distintas células mesenquimatosas, como condroblastos, osteoblastos y mioblastos. Por eso existe un gran interés por su posible uso terapéutico.

La capacidad de identificar y aislar células madre ha dado origen al nuevo campo de la *medicina regenerativa*, cuyo objetivo principal es repoblar los órganos lesionados mediante el uso de una estirpe diferenciada de células ME o células madre adultas. Dado que las células ME tienen una amplia capacidad de autorrenovación y pueden dar lugar a todas las estirpes celulares, se consideran ideales para el desarrollo de células especializadas con fines terapéuticos. Sin embargo, como las células ME derivan del blastocisto (típicamente obtenido en la fecundación *in vitro*), sus descendientes portarán moléculas de histocompatibilidad (antígeno leucocítico humano [HLA] en las personas) (v. capítulo 4) de los donantes del óvulo y el espermatozoide. Por eso, es posible que induzcan un rechazo de mecanismo inmunológico en el huésped, igual que sucede con los órganos trasplantados de un ser distinto genéticamente. Por este motivo, se ha realizado un gran esfuerzo por producir células con la misma capacidad que las células ME a partir de los tejidos del paciente. Para alcanzar este objetivo, se han comparado los genes expresados por las células ME y las células diferenciadas, y se ha identificado un número reducido de genes que determinan el carácter de «célula progenitora indiferenciada» de las células ME. La introducción de estos genes en las células totalmente diferenciadas, como fibroblastos o células epiteliales de la piel, consigue de forma muy llamativa que el núcleo de la célula somática se reprogramme y, de este modo, las células adquieren muchas de las propiedades de las células ME. Estas células se llaman *células madre pluripotenciales inducidas (células MPi)* (fig. 2-26). Como estas células MPi se pueden obtener en cada paciente, su estirpe diferenciada debería prender con éxito y recuperar o sustituir las células lesionadas o deficitarias en el paciente —por ejemplo, las células β secretoras de insulina en los diabéticos—. Aunque la utilidad clínica de las MPi se considera muy prometedora, la misma todavía se tiene que demostrar.

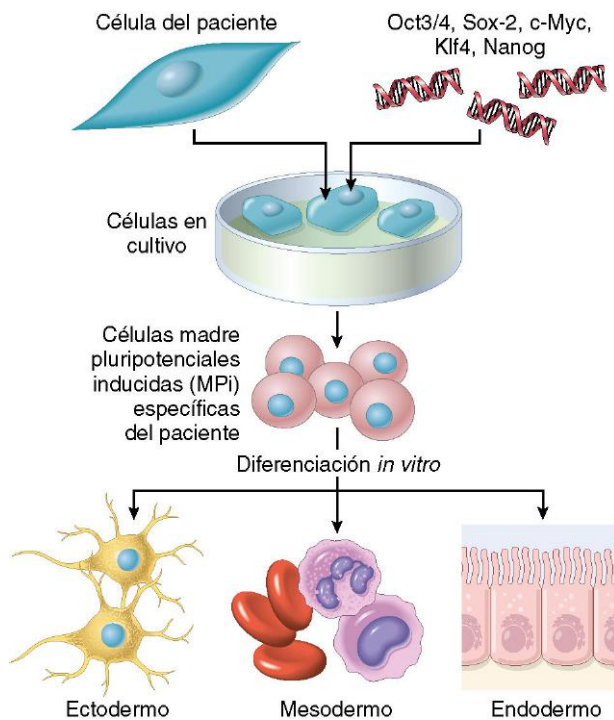


Figura 2-26 Producción de células madre pluripotenciales inducidas (células MPI). Se introducen los genes que aportan las propiedades a las células madre en las células diferenciadas de un paciente, lo que da lugar a células madre, que pueden ser inducidas para que se diferencien en distintos estirpes.

RESUMEN

Proliferación y ciclo celulares, y células madre

- La regeneración de los tejidos depende de la proliferación de las células no dañadas (residuales) y la sustitución a partir de células madre.
- La proliferación celular se produce cuando las células quiescentes entran en el ciclo celular. El mismo está estrechamente regulado por estimuladores e inhibidores y existen unos puntos de control intrínsecos para evitar la replicación de las células anómalas.
- Los tejidos se dividen en lábiles, estables y permanentes, según la capacidad proliferativa de sus células.
- Los tejidos que se dividen de forma continua (lábiles) contienen células maduras capaces de dividirse y células madre que se diferencian para reponer las células perdidas.
- Las células madre de los embriones (células ME) son pluripotenciales; los tejidos adultos, sobre todo la médula, contienen células madre adultas capaces de generar múltiples estirpes celulares.
- Las células MPI se obtienen introduciendo en las células maduras los genes que caracterizan a las células ME. Las células MPI adquieren muchas características de las células madre.

Factores de crecimiento

La mayor parte de los factores de crecimiento son proteínas, que estimulan la supervivencia y la proliferación de las células concretas y también pueden inducir su migración, diferenciación y otras respuestas celulares. Inducen la proliferación celular mediante la unión a receptores específicos y afectación de la expresión de genes cuyos productos

tienen típicamente varias funciones: estimulan la entrada de las células en el ciclo celular; eliminan los bloqueos en la progresión del mismo (de forma que inducen la replicación), evitan la apoptosis y estimulan la síntesis de proteínas celulares en preparación para la mitosis. Una actividad fundamental de los factores de crecimiento es estimular la función de los genes que controlan el crecimiento, muchos de los cuales se denominan *protooncogenes*, porque las mutaciones de los mismos causan la proliferación celular incontrolada característica del cáncer (oncogenia) (v. capítulo 5).

Existe una lista muy extensa (y cada vez más) de factores de crecimiento conocidos. En el siguiente comentario, más que tratar de realizar un catálogo exhaustivo, se destacan exclusivamente aquellas moléculas que contribuyen a la reparación tisular (tabla 2-9). Muchos de los factores de crecimiento implicados en la reparación son elaborados por los macrófagos y los linfocitos que son reclutados a los focos de lesión o activados en ellos como parte del proceso inflamatorio. Otros factores de crecimiento son producidos por las células parenquimatosas o estromales (tejido conjuntivo) en respuesta a la lesión celular. El comentario comienza con una descripción de los principios generales de las acciones de los factores de crecimiento. Posteriormente, en este capítulo se analizarán los papeles de algunos factores de crecimiento concretos en el proceso de reparación.

Mecanismos de señalización de los receptores de factores de crecimiento

La mayor parte de los factores de crecimiento actúan tras unirse a receptores específicos en la superficie celular y activar una serie de señales bioquímicas en las células. Las principales vías de señalización intracelular inducidas por los receptores de los factores de crecimiento son parecidas a las empleadas por otros muchos receptores celulares que reconocen ligandos extracelulares. En general, estas señales determinan la estimulación o represión de la expresión génica. La transmisión de señales puede ocurrir de forma directa en la misma célula que produce el factor (transmisión de señales autocrina), entre células adyacentes (transmisión de señales paracrina) o a mayor distancia (transmisión de señales endocrina).

Las proteínas receptoras se suelen localizar en la superficie celular, aunque pueden ser intracelulares; en este último caso, los ligandos deben ser lo bastante hidrófobos como para poder entrar en la célula (p. ej., vitamina D u hormonas esteroideas y tiroideas). En función de las principales vías de transducción de señales, los receptores de la membrana plasmática se pueden incluir dentro de tres tipos fundamentales, que se recogen en la tabla 2-10.

- **Receptores con actividad cinasa intrínseca.** La unión de un ligando a la porción extracelular del receptor produce su dimerización y posterior fosforilación de las subunidades del receptor. Cuando se produce su fosforilación, los receptores se pueden ligar y activar otras proteínas intracelulares (p. ej., RAS, fosfatidilinositol 3 [PI3]-cinasa, fosfolipasa C γ [PLC- γ]) y estimulan unas señales distales que provocan la proliferación celular o la inducción de diversos programas de transcripción.
- **Receptores acoplados a la proteína G.** Estos receptores contienen siete segmentos transmembranosos de hélice α y se denominan también receptores con siete dominios transmembranosos. Tras la unión al ligando, los receptores se asocian a proteínas ligadoras de trifosfato de guanosa (GTP) intracelulares (proteínas G), que contienen difosfato de guanosa (GDP). La unión de las proteínas G da lugar al intercambio de GDP por GTP, con la consiguiente activación de las proteínas. Dentro de las distintas vías de transmisión de señales que se activan a través de los receptores acoplados a proteína G se encuentran las que utilizan AMP cíclico (AMPc) y la generación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP $_3$), que libera calcio del retículo

Tabla 2-9 Factores de crecimiento implicados en la regeneración y reparación

Factor de crecimiento	Fuentes	Funciones
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Macrófagos activados, glándulas salivales, queratinocitos y otras muchas células	Mitógeno para los queratinocitos y fibroblastos; estimula la migración de los queratinocitos; estimula la formación de tejido de granulación
Factor transformador del crecimiento α (TGF- α)	Macrófagos activados, queratinocitos, muchos otros tipos celulares	Estimula la proliferación de los hepatocitos y otras muchas células epiteliales
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (factor de dispersión)	Fibroblastos, células estromales hepáticas, células endoteliales	Induce la proliferación de hepatocitos y otras células epiteliales; aumenta la motilidad celular
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Células mesenquimatosas	Estimula la proliferación de células endoteliales; aumenta la permeabilidad vascular
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas, queratinocitos	Quimiotáctico para los neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas; activa y estimula la proliferación de los fibroblastos, las células endoteliales y otras células; estimula la síntesis de proteínas de la MEC
Factores de crecimiento fibroblásticos (FGF), incluidos los ácidos (FGF-1) y básicos (FGF-2)	Macrófagos, mastocitos, células endoteliales, muchos otros tipos celulares	Quimiotáctico y mitógeno para los fibroblastos; estimula la angiogenia y la síntesis de proteínas de la MEC
Factor transformador del crecimiento β (TGF- β)	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotáctico para los leucocitos y fibroblastos; estimula la síntesis de proteínas de la MEC; suprime la inflamación aguda
Factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) (p.ej., FGF-7)	Fibroblastos	Estimula la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos

MEC, matriz extracelular.

endoplásmico. Los receptores de esta categoría representan la familia más amplia de receptores de la membrana plasmática (se han identificado más de 1.500 miembros).

- **Receptores sin actividad enzimática intrínseca.** Suelen corresponder a moléculas transmembranas monoméricas con un dominio extracelular al que se une el ligando; la interacción con el ligando induce un cambio de forma intracelular, que permite la asociación a las proteína cinasas intracelulares llamadas cinasas Janus (JAK). La fosforilación de JAK activa los factores de transcripción citoplásmicos denominados STAT (del inglés *signal transducers and activators of transcription*, «transductores de señal y activadores de la transcripción»), que se traslocan al núcleo e inducen la transcripción de los genes diana.

RESUMEN

Factores de crecimiento, receptores y transducción de señales

- Los factores de crecimiento polipeptídicos pueden actuar de forma autocrina, paracrina o endocrina.
- Los factores de crecimiento se producen de forma temporal en respuesta a un estímulo externo y actúan mediante la unión

a los receptores celulares. Entre las distintas clases de receptores para los factores de crecimiento se encuentran los que tienen actividad proteína cinasa intrínseca, los acoplados a la proteína G y los que carecen de actividad cinasa intrínseca.

- Los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), se ligan a receptores con actividad cinasa intrínseca, estimulando así una cascada de acontecimientos de fosforilación a través de las proteínas asociadas a los microtúbulos (MAP) cinasas, que culminan con la activación de factores de transcripción y la replicación del ADN.
- Los receptores acoplados a la proteína G producen múltiples efectos a través de las vías del AMPc y Ca^{2+} . Las quimiocinas emplean estos receptores.
- Las citocinas se suelen unir a receptores sin actividad cinasa; estos receptores interaccionan con unos factores de transcripción citoplásmicos que entran en el núcleo.
- La mayor parte de los factores de crecimiento realizan múltiples efectos, como migración y diferenciación celular; estimulación de la angiogenia y fibrogenia, además de influir sobre la proliferación celular.

Tabla 2-10 Principales vías de señalización empleadas por los receptores de la superficie celular

Clase de receptor	Ligandos	Mecanismos de transmisión de señales
Receptores con actividad tirosina cinasa intrínseca	EGF, VEGF, FGF, HGF	La unión del ligando a una cadena del receptor activa la tirosina cinasa de la otra cadena, con la consiguiente activación de múltiples vías de señalización distales (RAS-MAP cinasa, PI-3 cinasa, PLC- γ) y de diversos factores de transcripción.
Receptores con siete dominios transmembranosos asociados a proteína G (GPCR)	Múltiples mediadores inflamatorios, hormonas, todas las quimiocinas	La unión del ligando induce el cambio de la forma inactiva ligada a GDP de la proteína G asociada a la forma activa ligada a GTP; activa AMPc; entrada de Ca^{2+} que aumenta la motilidad celular; otros múltiples efectos.
Receptores sin actividad enzimática intrínseca	Muchas citocinas, como interferones, hormona del crecimiento, CSF, EPO	La unión del ligando recluta cinasas (p. ej., cinasas Janus [JAK]), que producen la fosforilación y activación de factores de transcripción (p. ej., transductores de señal y activadores de la transcripción [STAT]).

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; CSF, factores estimuladores de colonias; EGF, factor de crecimiento epidérmico; EPO, eritropoyetina; FGF, factor de crecimiento fibroblástico; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; HGF, factor de crecimiento de hepatocitos; MAP, proteína asociada a los microtúbulos; PI-3, fosfatidilinositol 3; PLC- γ , fosfolipasa C γ ; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

Papel de la matriz extracelular en la reparación tisular

La reparación tisular no solo depende de la actividad de los factores de crecimiento sino también de las interacciones entre las células y los componentes de la MEC. Esta es un complejo de varias proteínas, que se ensamblan en una red que rodea las células y constituye una parte importante de todos los tejidos. *La MEC secuestra agua, lo que aporta turgencia a los tejidos blandos, y minerales, lo que explica la rigidez del hueso. También regula la proliferación, el desplazamiento y la diferenciación de las células que residen en él, al aportar un sustrato para la adhesión y migración de las células, al mismo tiempo que sirve como reservorio para los factores de crecimiento.* La MEC se remodela de forma continua; su síntesis y su degradación forman parte de la morfogenia, de la cicatrización de las heridas, de la fibrosis crónica, y de la invasión y metástasis tumorales.

La MEC adopta dos formas básicas: matriz intersticial y membrana basal (fig. 2-27).

- **Matriz intersticial:** esta forma de MEC se localiza en los espacios entre las células del tejido conjuntivo, y entre el epitelio y las estructuras vasculares y musculares lisas de soporte. Es sintetizada por las células mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos) y suele formar un gel amorfo tridimensional. Sus principales componentes son los colágenos fibrilares y no fibrilares, además de fibronectina, elastina, proteoglicanos, hialuronato y otros elementos (descritos más adelante).
- **Membrana basal:** esta disposición, aparentemente aleatoria, de la matriz intersticial en los tejidos conjuntivos se organiza mucho alrededor de las células epiteliales, endoteliales y musculares lisas, formando así la membrana basal especializada. La membrana basal se localiza por debajo del epitelio y es sintetizada por el epitelio suprayacente y las células mesenquimatosas subyacentes; suele formar una trama a modo de placa, similar a un «alambre de gallinero». Sus

principales componentes son colágeno no fibrilar de tipo IV y laminina (v. más adelante).

Componentes de la matriz extracelular

Existen tres componentes básicos de la MEC: 1) proteínas estructurales fibrosas, como colágenos y elastina, que aportan resistencia a las fuerzas de tensión y capacidad retráctil; 2) geles hidratados, como proteoglicanos y hialuronatos, que aportan elasticidad y lubricación, y 3) glucoproteínas adhesivas, que conectan los elementos de la matriz entre ellos y con las células (v. fig. 2-27).

Colágeno

Los colágenos están constituidos por tres cadenas polipeptídicas distintas que se unen formando una triple hélice a modo de sogá. Se han identificado unos 30 tipos de colágeno, algunos de los cuales son propios de determinadas células y tejidos específicos. Algunos tipos de colágeno (p. ej., tipos I, II, III y V) forman fibrillas gracias al establecimiento de enlaces cruzados entre las triples hélices. Los colágenos fibrilares constituyen un porcentaje importante del tejido conjuntivo en las heridas en proceso de cicatrización y, sobre todo, en las cicatrices. La resistencia a las fuerzas de tensión de los colágenos fibrilares se debe a la formación de enlaces cruzados, que son consecuencia de los enlaces covalentes catalizados por la enzima lisilo oxidasa. Este proceso depende de la vitamina C; por eso, los individuos con deficiencia de vitamina C presentan deformidades esqueléticas, sangran con facilidad por la debilidad de la membrana basal de la pared vascular y tienen una mala capacidad de curación de las heridas. Los defectos genéticos en estos colágenos provocan enfermedades, como la osteogenia imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos. Otros colágenos son no fibrilares y pueden formar membrana basal (tipo IV) o ser componentes de otras estructuras, como los discos intervertebrales (tipo IX) o las uniones dermoepidérmicas (tipo VII).

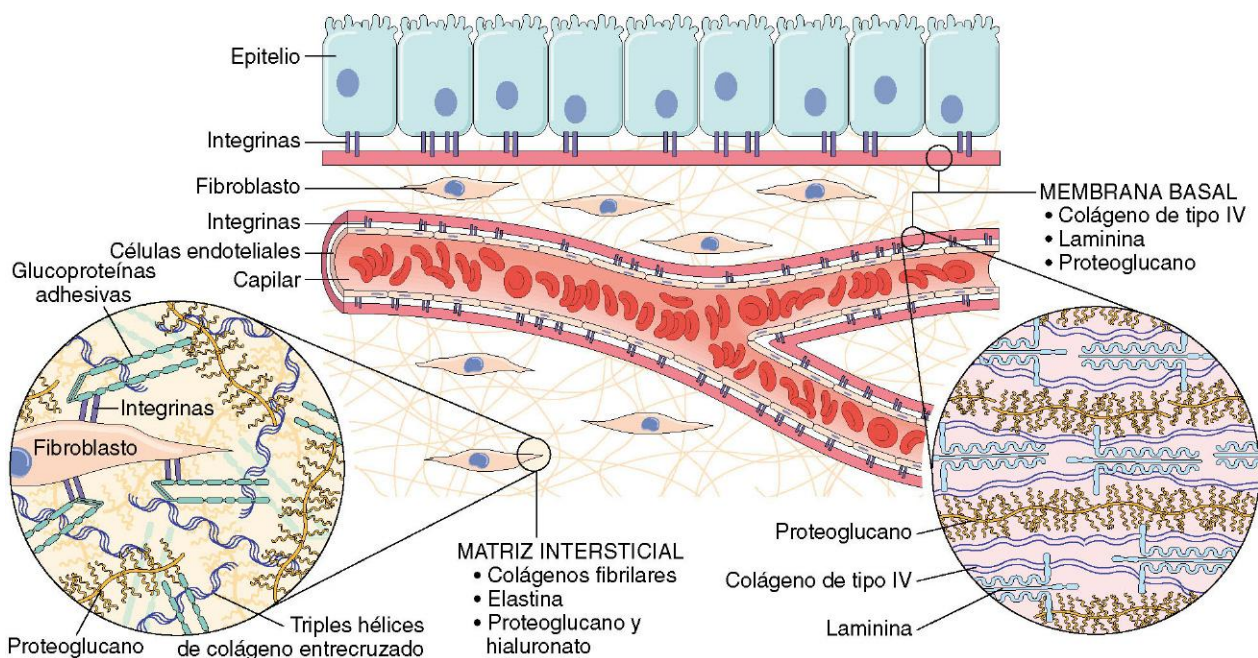


Figura 2-27 Principales componentes de la matriz extracelular (MEC), incluidos colágenos, proteoglicanos y glucoproteínas adhesivas. Obsérvese que, aunque existe cierto solapamiento en sus constituyentes, la membrana basal y la MEC intersticial se diferencian en su composición y arquitectura generales. Tanto las células epiteliales como las mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos) interactúan con la MEC a través de las integrinas. Para simplificar el esquema, se han omitido muchos componentes de la MEC (p. ej., elastina, fibrilina, hialuronato, sindecán).

Elastina

La capacidad de los tejidos de retraerse y recuperar la estructura basal tras un estrés físico depende del tejido elástico. Esto es especialmente importante en las paredes de los grandes vasos (que deben aceptar un flujo pulsátil de forma repetida), además del útero, de la piel y de los ligamentos. Morfológicamente, las fibras elásticas están constituidas por un núcleo central de elastina, rodeado por una red a modo de trama de glucoproteína fibrilina. Los defectos en la síntesis de fibrilina ocasionan alteraciones esqueléticas y debilidad de las paredes de la aorta (como se observa en el síndrome de Marfan, descrito en el capítulo 6).

Proteoglucanos y hialuronato

Los proteoglucanos forman geles compresibles muy hidratados que aportan elasticidad y lubricación (como sucede en el cartílago articular). Están constituidos por polisacáridos largos, llamados glucosaminoglucanos o mucopolisacáridos (entre los ejemplos destacan el sulfato de dermatano y el sulfato de heparano) unidos a un esqueleto de proteínas. El hialuronato (llamado también ácido hialurónico), un mucopolisacárido muy grande sin un núcleo de proteínas, es también un constituyente importante de la MEC que se liga al agua y forma una matriz viscosa de tipo gelatinoso. Además de aportar compresibilidad a los tejidos, los proteoglucanos son reservorios para los factores de crecimiento secretados hacia la MEC (p. ej., factor de crecimiento fibroblástico [FGF], HGF). Algunos proteoglucanos son proteínas integrales de la membrana celular que participan en la proliferación, migración y adhesión celulares (p. ej., mediante la unión a los factores de crecimiento y las quimiocinas, consiguiendo así elevadas concentraciones de estos mediadores).

Glucoproteínas adhesivas y receptores para la adhesión

Las glucoproteínas adhesivas y los receptores para la adhesión son moléculas variables, desde un punto de vista estructural, que participan en la adhesión intracelular, en la unión de las células con la MEC y en la unión entre los componentes de la MEC. Entre las glucoproteínas adhesivas están la fibronectina (el principal componente de la MEC intersticial) y la laminina (un elemento fundamental de la membrana basal); se describen aquí como ejemplo prototipo de todo el grupo. Los receptores para la adhesión, llamados también moléculas de adhesión celular (CAM, del inglés *cell adhesion molecules*), se clasifican en cuatro familias —inmunoglobulinas, cadherinas, selectinas e integrinas— de las que aquí solo se comentarán las integrinas.

- La *fibronectina* es un heterodímero de gran tamaño (450 kDa) con enlaces disulfuro sintetizada por diversas células, incluidos los fibroblastos, los monocitos y el endotelio, del que existe una forma tisular y otra plasmática. Las fibronectinas tienen dominios específicos que se unen a un amplio espectro de componentes de la MEC (p. ej., colágeno, fibrina, heparina, proteoglucanos) y que también pueden hacerlo a las integrinas celulares a través de un motivo tripéptido arginina-glicina-ácido aspártico (que se abrevia como RGD). La fibronectina tisular forma agregados fibrilares en los focos de cicatrización de las heridas; la fibronectina plasmática se une a la fibrina dentro del coágulo de sangre que se forma en una herida, aportando así el sustrato para que se deposite la MEC y se produzca la reepitelización.
- La *laminina* es la glucoproteína más abundante en la membrana basal. Se trata de un heterodímero de 820 kDa con forma de cruz, que conecta las células con los elementos de la MEC subyacentes, como el colágeno de tipo IV o el sulfato de heparano. Además de intervenir en la unión con la membrana basal, la laminina puede modular la proliferación, la diferenciación y la motilidad celulares.

- Las *integrinas* son una familia de cadenas de glucoproteínas transmembranas heterodiméricas, ya descritas al hablar de la adhesión de los leucocitos al endotelio. Son también los principales receptores celulares para los componentes de la MEC, como la fibronectina y las lamininas. Ya se han comentado antes algunas de las integrinas como moléculas de superficie de los leucocitos, implicadas en la adhesión firme y la trans migración a través del endotelio en los focos inflamatorios, y volveremos a hablar sobre ellas al describir la agregación plaquetaria en el capítulo 3. Las integrinas aparecen en las membranas plasmáticas de la mayor parte de las células, salvo en los eritrocitos. Se unen a muchos componentes de la MEC a través de motivos RGD e inician cascadas de transmisión de señales que pueden influir sobre la movilidad, la proliferación y la diferenciación celulares. Sus dominios intracelulares se unen a los filamentos de actina, lo que influye sobre la forma y la motilidad celulares.

Funciones de la matriz extracelular

La MEC es mucho más que una sustancia para rellenar el espacio que rodea a las células. Entre sus funciones se encuentran las siguientes:

- *Soporte mecánico* para el anclaje y la migración celulares, así como para el mantenimiento de la polaridad celular.
- *Control de la proliferación celular* mediante la unión y expresión de factores de crecimiento y la transmisión de señales a través de receptores celulares de la familia de las integrinas. El tipo de proteínas de la MEC influye sobre el grado de diferenciación de las células tisulares y actúa también, en gran medida, a través de las integrinas de la superficie celular.
- *Andamiaje para la renovación tisular*. Dado que el mantenimiento de la estructura normal del tejido necesita un andamiaje de membrana basal o estroma, la integridad de la membrana basal o del estroma de las células parenquimatosas resulta fundamental para la regeneración organizada de los tejidos. Por tanto, aunque las células lábiles y estables pueden regenerarse, la alteración de la MEC provoca que los tejidos no puedan hacerlo y se reparen con formación de cicatrices (v. fig. 2-24).
- *Establecimiento de los microambientes tisulares*. La membrana basal es un límite entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente, y también forma parte del aparato de filtración en los riñones.

RESUMEN

Matriz extracelular y reparación tisular

- La MEC corresponde a la *matriz intersticial* entre las células, constituida por colágenos y diversas glucoproteínas, y a la *membrana basal*, que subyace a los epitelios y vasos circundantes, constituida por colágeno no fibrilar y laminina.
- La MEC realiza varias funciones importantes:
 - Aporta soporte mecánico a los tejidos; este papel corresponde a los colágenos y a la elastina.
 - Sirve como sustrato para el crecimiento celular y la formación de microambientes tisulares.
 - Regula la proliferación y la diferenciación celulares; los proteoglucanos se unen a los factores de crecimiento y los expresan en altas concentraciones, y la fibronectina y la laminina estimulan las células gracias a los receptores celulares de tipo integrina.
- Para que se produzca la regeneración tisular es preciso que la MEC esté intacta; cuando esta resulta dañada, la reparación solo se consigue mediante la formación de cicatrices.

Tras describir los componentes básicos de la reparación tisular, a continuación se comentan la reparación por regeneración y la formación de cicatrices.

Papel de la regeneración en la reparación tisular

La importancia de la regeneración en la sustitución de los tejidos lesionados es distinta según el tipo de tejido y la gravedad de las lesiones.

- En los tejidos lábiles, como los epitelios de los intestinos y la piel, las células lesionadas son sustituidas con rapidez por proliferación de las células residuales y mediante la diferenciación de las células madre tisulares, siempre que la membrana basal subyacente siga intacta. Se desconoce qué factores de crecimiento están implicados en estos procesos. La pérdida de células de la sangre se corrige gracias a la proliferación de progenitores hematopoyéticos en la médula ósea y otros tejidos, regulada por los CSF, que son sintetizados en respuesta a la reducción del número de células en la sangre.
- La regeneración tisular puede producirse en los órganos parenquimatosos con poblaciones de células estables, pero, en general, se trata de un proceso limitado, salvo en el hígado. El páncreas, las glándulas suprarrenal y la tiroides, y el pulmón tienen cierta capacidad regenerativa. La extirpación quirúrgica del riñón induce en el contralateral una respuesta compensadora, que consiste en la hiperplasia e hipertrofia de las células de los conductos proximales. Se desconocen los mecanismos responsables de esta respuesta.
- La respuesta regenerativa del hígado tras la extirpación quirúrgica de tejido hepático es notable y única entre todos los órganos. Se puede resear incluso el 40-60% del hígado en una intervención llamada trasplante de donante vivo, en la cual se reseca una parte del hígado de una persona normal para trasplantarla a un receptor con una hepatopatía terminal (fig. 2-28), o tras una hepatectomía parcial para extirpar un tumor. En ambas situaciones, la extirpación del tejido estimula una respuesta proliferativa de los hepatocitos residuales (que normalmente están en reposo), con la consiguiente replicación de las células hepáticas no parenquimatosas. En los sistemas experimentales, la replicación de los hepatocitos tras una hepatectomía parcial es iniciada por citocinas (p. ej., TNF, IL-6), que preparan las células para la replicación mediante la estimulación de la transición de la fase G_0 a la G_1 dentro del ciclo celular. La progresión en el ciclo celular depende de la actividad de factores de crecimiento, como el HGF (elaborado por los fibroblastos, las células endoteliales y las células hepáticas no parenquimatosas) y la familia de factores EGF, incluido el TGF- α , elaborado por muchos tipos celulares.

Cabe destacar que la regeneración tisular extensa o la hiperplasia compensadora solo pueden producirse cuando la trama de tejido conjuntivo residual está intacta desde un punto de vista estructural, como ocurre tras una resección quirúrgica parcial. Por el contrario, si todo el tejido resulta lesionado por una infección o un proceso inflamatorio, la regeneración será incompleta y se asociará a cicatrización. Por ejemplo, una destrucción extensa del hígado con colapso de la trama de reticulina, como se produce en los abscesos hepáticos, determina la formación de una cicatriz, incluso aunque las demás células hepáticas conserven su capacidad de regeneración.

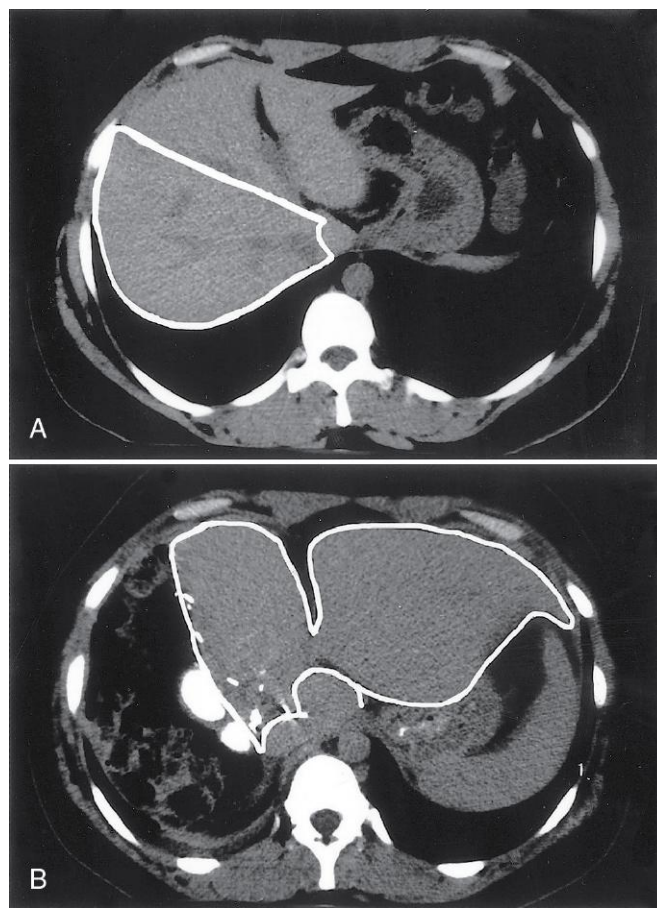


Figura 2-28 Regeneración del hígado. Estas tomografías computarizadas muestran un hígado de donante en un trasplante de hígado de donante vivo. **A.** Hígado de donante antes de la cirugía. Obsérvese el lóbulo derecho (marcado con una línea), que será resecado y utilizado como trasplante. **B.** Tomografía del mismo hígado a la semana de la extirpación del lóbulo derecho; obsérvese la hipertrofia del lóbulo izquierdo (marcado con una línea) sin recrecimiento del derecho.

(Por cortesía de R. Troisi, MD, Ghent University, Flanders, Belgium.)

FORMACIÓN DE LA CICATRIZ

Como se ha comentado antes, cuando la lesión del tejido es extensa o crónica y da lugar a una lesión de las células parenquimatosas y del epitelio, además del tejido conjuntivo, o cuando se lesionan células que no se dividen, la reparación no se puede conseguir exclusivamente mediante regeneración. En estas condiciones, la reparación se produce por sustitución de las células no regeneradas por tejido conjuntivo, con la consiguiente formación de una cicatriz, o bien mediante la combinación de regeneración de algunas células y formación de cicatrices.

Pasos en la formación de la cicatriz

La reparación mediante depósito de tejido conjuntivo se produce a través de una serie de procesos secuenciales que siguen a la respuesta inflamatoria (fig. 2-29):

- Formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogenia)
- Migración y proliferación de fibroblastos y depósito de tejido conjuntivo, que, junto con los abundantes vasos y los leucocitos entremezclados, tienen un aspecto granular rosado, por lo que se denominan *tejido de granulación*

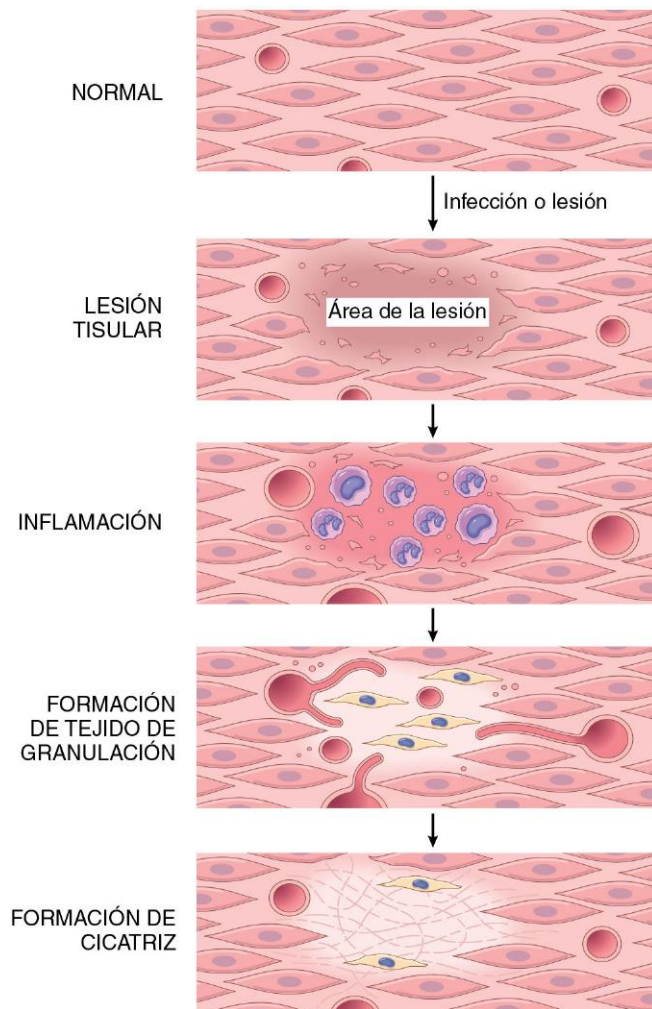


Figura 2-29 Pasos en la reparación mediante formación de cicatriz. Las lesiones de los tejidos con una capacidad regenerativa limitada inducen, en primer lugar, inflamación, que elimina las células muertas y los microbios, si existen. A continuación, se produce un tejido de granulación vascularizado y, posteriormente, se deposita matriz extracelular para formar la cicatriz.

- Maduración y reorganización del tejido fibroso (remodelación) para generar una cicatriz fibrosa estable

La reparación se inicia a las 24 h de que se produzca lesión mediante la migración de fibroblastos y la inducción de la proliferación de los fibroblastos y de las células endoteliales. A los 3-5 días, el tejido de granulación especializado característico de la cicatrización ya es evidente. El término tejido de granulación se debe a su aspecto macroscópico, similar al que se encuentra por debajo de la costra de una herida cutánea. Su aspecto histológico se caracteriza por la proliferación de fibroblastos y capilares de pared delgada de nueva formación (angiogénesis) en la MEC laxa, a menudo con células inflamatorias entremezcladas, entre las que destacan los macrófagos (fig. 2-30, A). El tejido de granulación va acumulando progresivamente más fibroblastos, que depositan colágeno para culminar en la formación de la cicatriz (fig. 2-30, B). Las cicatrices se remodelan con el tiempo. A continuación, se comentan cada uno de los pasos de este proceso.

Angiogenia

La angiogenia es el proceso de desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, sobre todo de las vénulas. Es fundamental para la curación de los focos de lesión, para el desarrollo de circulación colateral en los lugares isquémicos y para permitir a los tumores aumentar de tamaño más allá de las limitaciones que les impone su irrigación original. Se ha realizado un gran esfuerzo para comprender los mecanismos subyacentes a la angiogenia y se están desarrollando tratamientos orientados a aumentar el proceso (p. ej., mejorar el flujo de sangre a un corazón en riesgo por la aterosclerosis coronaria) o inhibirlo (p. ej., frustrar el crecimiento tumoral o bloquear el crecimiento patológico de los vasos, como se encuentra en la retinopatía diabética).

La angiogenia consiste en la formación de nuevas gemaciones vasculares a partir de los vasos previos y se produce a través de los siguientes pasos (fig. 2-31):

- Vasodilatación en respuesta al NO, y aumento de la permeabilidad inducido por el VEGF
- Separación de los pericitos de la superficie abluminal
- Migración de las células endoteliales hacia la zona de daño tisular

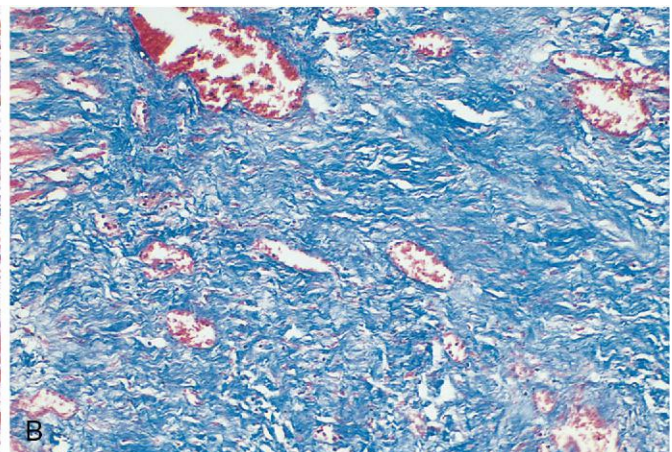
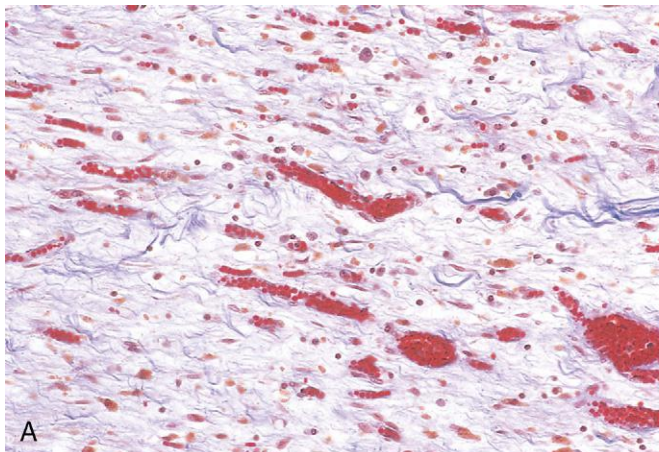


Figura 2-30 A. Tejido de granulación que contiene numerosos vasos, edema y una matriz extracelular laxa, en la que, ocasionalmente, se reconocen células inflamatorias. El colágeno aparece teñido de azul mediante la tinción tricrómica; en este momento se reconoce una cantidad de colágeno maduro mínima. B. Tinción con tricrómico de una cicatriz madura, en la que se reconoce colágeno denso con aislados canales vasculares.

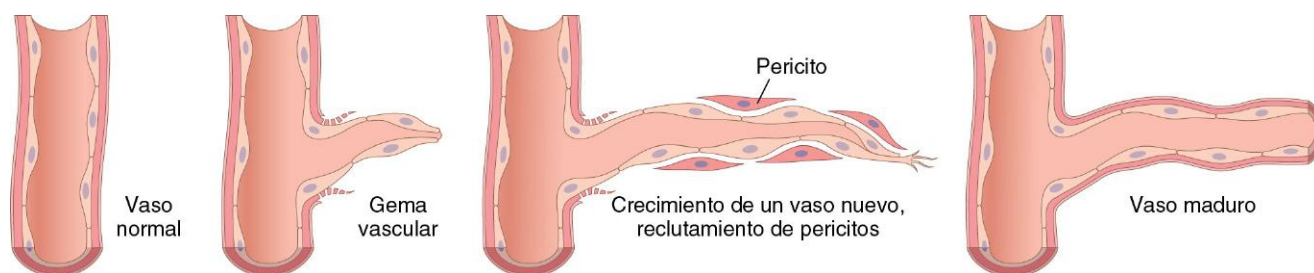


Figura 2-31 Mecanismo de la angiogénesis. En la reparación tisular, la angiogénesis tiene lugar, principalmente, por el crecimiento mediado por factores de crecimiento del endotelio residual, con formación de nuevas gemas vasculares y reclutamiento de los pericitos para constituir vasos nuevos.

- Proliferación de células endoteliales justo por detrás del frente de avance de las células en migración
- Remodelado para formar tubos capilares
- Reclutamiento de células periendoteliales (pericitos en los capilares pequeños y células musculares lisas en los vasos de mayor calibre) para formar un vaso maduro
- Supresión de la proliferación endotelial, y migración y depósito de la membrana basal

El proceso de la angiogénesis implica una serie de factores de crecimiento, interacciones intercelulares, interacciones con las proteínas de la MEC y enzimas tisulares.

Factores de crecimiento implicados en la angiogénesis

Varios factores de crecimiento contribuyen a la angiogénesis; el más importante es VEGF y el factor de crecimiento básico de los fibroblastos (FGF-2).

- La familia VEGF de factores de crecimiento incluye los VEGF de tipos A a E y el factor de crecimiento placentario (PlGF). El VEGF-A se suele denominar VEGF y es el principal inductor de la angiogénesis tras una lesión y en los tumores; el VEGF-B y el PlGF participan en el desarrollo de los vasos en el embrión, y el VEGF-C y el VEGF-D estimulan tanto la linfangiogénesis como la angiogénesis. Los VEGF se expresan en la mayor parte de los tejidos adultos, y su expresión es máxima en las células epiteliales adyacentes al epitelio fenestrado (p. ej., podocitos renales, epitelio pigmentario de la retina). Se unen a una familia de receptores de tirosina cinasa (VEGFR de tipos 1 a 3). El más importante de estos receptores para la angiogénesis es el VEGFR-2, que se expresa en las células diana de VEGF, sobre todo en las células endoteliales. De los múltiples factores inductores de VEGF, la hipoxia es el más importante; otros son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el TGF- α y el TGF- β .

El VEGF estimula la migración y la proliferación de las células endoteliales, iniciando así el proceso de gemación capilar en la angiogénesis. Induce la vasodilatación mediante la estimulación de la producción de NO y contribuye a la formación de luces vasculares. Los anticuerpos frente a VEGF han sido aprobados como tratamiento de algunos tumores que dependen de la angiogénesis para su diseminación y crecimiento. Estos anticuerpos también se emplean en el tratamiento de la degeneración macular «húmeda» (neovascular) asociada al envejecimiento, una causa importante de alteración visual en los adultos mayores de 50 años, y se encuentra en fase de ensayo clínico para el tratamiento de la angiogénesis asociada a retinopatía de la prematuridad y de los vasos permeables que provocan edema macular diabético.

- La familia FGF de factores de crecimiento incluye más de 20 miembros; los mejor caracterizados son el FGF-1 (FGF ácido) y el FGF-2 (FGF básico). Estos factores de crecimiento son producidos por muchos tipos celulares y se unen a una familia de receptores de la membrana plasmática con actividad tirosina cinasa. El FGF liberado se puede unir al sulfato de heparano y almacenarse en la MEC. El FGF-2 participa en la angiogénesis sobre todo mediante la estimulación de la proliferación de las células endoteliales. También induce la migración de los macrófagos y fibroblastos hacia el área lesionada, y estimula la de las células epiteliales para cubrir las heridas epidérmicas.
- Las angiopoietinas Ang1 y Ang2 son factores de crecimiento implicados en la angiogénesis y la maduración estructural de los nuevos vasos. Los vasos de nueva formación deben ser estabilizados mediante el reclutamiento de pericitos y células musculares lisas y depósito de tejido conjuntivo. La Ang1 interactúa con un receptor tirosina cinasa en las células endoteliales, llamado Tie2. Los factores de crecimiento PDGF y TGF- β también participan en el proceso de estabilización —el PDGF recluta a las células musculares lisas, y el TGF- β suprime la proliferación y migración de las células endoteliales, estimulando así la producción de proteínas de la MEC—.

El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario se llama *vasculogénesis*. En ella, los vasos se forman *de novo* mediante la coalescencia de precursores endoteliales llamados angioblastos. Estos proceden de los hemangioblastos, que también son los precursores del sistema hematopoyético. Además, existen progenitores endoteliales en el adulto derivados de las células madre medulares y que circulan. La contribución de estas células a la angiogénesis en el adulto no se ha establecido de forma definitiva.

Las proteínas de la MEC participan en el proceso de gemación vascular en la angiogénesis, principalmente por las interacciones con los receptores integrina en las células endoteliales y porque sirven como andamiaje para el crecimiento vascular. Las enzimas de la MEC, sobre todo las metaloproteinasas de la matriz (MMP), degradan la MEC para permitir la remodelación y extensión del tubo vascular. Los vasos de nueva formación son permeables porque las uniones interendoteliales son incompletas y porque el VEGF aumenta la permeabilidad vascular. Esta permeabilidad explica por qué el tejido de granulación suele ser edematoso y justifica, en parte, el edema que persiste en las heridas en curación mucho tiempo después de la resolución de la respuesta inflamatoria aguda. Además, ocasiona una elevada presión intratumoral y es la base del edema que ocasiona tanto problema en la angiogénesis ocular de algunos procesos patológicos, como la degeneración macular húmeda.

Activación de los fibroblastos y depósito de tejido conjuntivo

El depósito de tejido conjuntivo en la cicatriz tiene lugar en dos pasos: 1) migración y proliferación de fibroblastos hacia el lugar de la lesión, y 2) depósito de las proteínas de la MEC elaboradas por estas células. El reclutamiento y la activación de los fibroblastos para la síntesis de proteínas del tejido conjuntivo vienen regulados por muchos factores de crecimiento, incluidos el PDGF, el FGF-2 (descrito antes) y el TGF- β . La principal fuente de estos factores son las células inflamatorias, sobre todo los macrófagos, que se encuentran en el foco de lesión y el tejido de granulación. Los focos inflamatorios también tienen abundantes mastocitos y, en el entorno quimiotáctico adecuado, pueden encontrarse también linfocitos. Cada uno de estos tipos celulares puede secretar citocinas y factores de crecimiento que contribuyen a la proliferación y a la activación de los fibroblastos.

Al progresar la cicatrización, el número de fibroblastos en proliferación y de vasos de nueva formación disminuye; sin embargo, los fibroblastos van adoptando progresivamente un fenotipo más sintético, de forma que aumenta el depósito de MEC. La síntesis de colágeno, en concreto, resulta clave para el desarrollo de fuerza en la cicatriz. Como se comenta más adelante, la síntesis de colágeno por los fibroblastos empieza en las fases tempranas de la cicatrización de la herida (días 3-5) y persiste durante varias semanas, en función del tamaño de la lesión. Sin embargo, la acumulación neta de colágeno depende no solo del aumento de la síntesis sino también de una reducción de la degradación del colágeno (descrito más adelante). Finalmente, el tejido de granulación se convierte en una cicatriz constituida, en gran parte, por fibroblastos inactivos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros componentes de la MEC (v. fig. 2-30, B). Conforme madura la cicatriz, se produce una regresión progresiva de los vasos, lo que, al final, determina que el tejido de granulación ricamente vascularizado se convierta en una cicatriz pálida y avascular.

Factores de crecimiento implicados en el depósito de MEC y en la formación de cicatriz

Muchos factores de crecimiento participan en estos procesos, incluidos el TGF- β , el PDGF y el FGF. Dado que este último también está implicado en la angiogenia, se describió antes al hablar de la misma. A continuación, se comentan brevemente las principales propiedades del TGF- β y del PDGF.

- El *factor transformador del crecimiento β* (TGF- β) pertenece a una familia de polipéptidos homólogos (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3), entre los que se encuentran otras citocinas, como las proteínas morfógenas óseas. La isoforma TGF- β 1 está ampliamente distribuida y se suele llamar TGF- β . El factor activo se liga a dos receptores en la superficie celular con actividad serina-treonina cinasa, lo que estimula la fosforilación de unos factores de transcripción denominados Smad. El TGF- β provoca muchos efectos, con frecuencia contrapuestos, en función del tipo de célula y del estado metabólico del tejido. En el contexto de la inflamación y la reparación, el TGF- β realiza dos funciones fundamentales:
 - El TGF- β estimula la producción de colágeno, fibronectina y proteoglicanos e inhibe la degradación del colágeno, porque reduce la actividad proteínica y aumenta la actividad de los inhibidores tisulares de las proteinasas, denominados TIMP (descrito más adelante). El TGF- β está implicado no solo en la formación de la cicatriz tras

una lesión, sino que también participa en la aparición de fibrosis en los pulmones, en el hígado y en los riñones tras la inflamación crónica.

- El TGF- β es una citocina antiinflamatoria, que permite limitar y terminar la respuesta inflamatoria. Lo consigue mediante la inhibición de la proliferación de los linfocitos y de la actividad de otros leucocitos. Los ratones que no expresan TGF- β muestran una inflamación generalizada y abundante proliferación de linfocitos.
- El *factor de crecimiento derivado de las plaquetas* (PDGF) pertenece a una familia de proteínas estrechamente relacionadas, cada una de las cuales comprende dos cadenas, llamadas A y B. Existen cinco isoformas principales del PDGF, de las que el prototipo es la isoforma BB; con frecuencia, se conoce simplemente como PDGF. Los PDGF se ligan a receptores que se llaman PDGFR- α y PDGFR- β . El PDGF es almacenado en las plaquetas y liberado cuando estas se activan, y también se produce en las células endoteliales, los macrófagos activados, las células musculares lisas y muchas células tumorales. El PDGF provoca la migración y la proliferación de fibroblastos y de células musculares lisas, y puede contribuir a la migración de los macrófagos.
- Las *citocinas* (descritas antes como mediadores de la inflamación y en el capítulo 4 al comentar las respuestas inmunitarias) pueden comportarse también como factores de crecimiento, así como participar en el depósito de MEC y en la formación de cicatrices. Por ejemplo, la IL-1 y la IL-13 actúan sobre los fibroblastos estimulando la síntesis de colágeno, al mismo tiempo que pueden inducir la proliferación y la migración de los fibroblastos.

Remodelado del tejido conjuntivo

Tras su síntesis y depósito, el tejido conjuntivo de la cicatriz sigue sufriendo modificaciones y remodelación. Por eso, el resultado final del proceso de reparación es un equilibrio entre la síntesis y la degradación de las proteínas de la MEC. Ya se ha señalado qué células y factores regulan la síntesis de la MEC. La degradación de los colágenos y de otros componentes de la MEC es realizada por una familia de metaloproteinasas de la matriz (MMP), cuya actividad depende de los iones zinc. Se deben distinguir las MMP de la elastasa de los neutrófilos, la cathepsina G, la plasmina y otras proteinasas de serina, que pueden degradar también la MEC, pero no son metaloenzimas. Entre las MMP están las collagenasas intersticiales, que degradan el colágeno fibrilar (MMP de tipos 1 a 3); las gelatinasas (MMP de tipos 2 y 9), que degradan el colágeno amorfo y la fibronectina; y estromelisin (MMP de tipos 3, 10 y 11), que degradan una serie de elementos de la MEC, como los proteoglicanos, la lamina, la fibronectina y el colágeno amorfo.

Las MMP son producidas por diversos tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales), y su síntesis y secreción vienen reguladas por factores de crecimiento, citocinas y otras sustancias. La actividad de las MMP está regulada de forma estrecha. Son producidas como precursores inactivos (zimógenos), que primero deben ser activados, algo que sucede gracias a las proteasas (p. ej., plasmina), que suelen estar presentes solo en los focos de lesión. Además, las MMP activadas pueden ser rápidamente inhibidas por unos inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP, del inglés *tissue inhibitors of metalloproteinases*) específicos, elaborados por la mayor parte de las células mesenquimatosas. Por eso, durante la cicatrización, las MMP se activan para remodelar la MEC depositada y, posteriormente, su actividad es interrumpida por los TIMP.

RESUMEN

Reparación mediante la formación de cicatrices

- Los tejidos pueden ser reparados por regeneración, con recuperación completa de la forma y de la función, o por sustitución por tejido conjuntivo, con formación de una cicatriz.
- Para que se produzca la reparación mediante depósito de tejido conjuntivo, es preciso que ocurran la angiogenia, la migración y proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno y el remodelado del tejido conjuntivo.
- La reparación por tejido conjuntivo comienza con la formación de un tejido de granulación y culmina con el depósito de tejido fibroso.
- Múltiples factores de crecimiento estimulan la proliferación de los distintos tipos de células implicadas en la reparación.
- El TGF- β es un potente agente fibrogénico; el depósito de la MEC depende del equilibrio entre los agentes fibrogénicos, las MMP que digieren la MEC y los TIMP.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA REPARACIÓN TISULAR

La reparación tisular se puede alterar por diversas influencias, que a menudo reducen la calidad o idoneidad del proceso reparativo. Las variables que modifican la cicatrización pueden ser extrínsecas (p. ej., infecciones) o intrínsecas al tejido lesionado. Especial importancia tienen las infecciones y la diabetes.

- Clínicamente, la *infección* es la causa más importante de retraso en la cicatrización; prolonga la inflamación y puede agravar las lesiones del tejido local.
- La *nutrición* tiene importantes efectos sobre la reparación; la deficiencia de proteínas, por ejemplo, y, sobre todo, de vitamina C inhibe la síntesis de colágeno y retrasa la cicatrización.
- Los *glucocorticoides* (esteroides) tienen efectos antiinflamatorios bien demostrados y su administración puede provocar

una debilidad de la cicatriz porque inhibe la producción de TGF- β y reduce la fibrosis. Sin embargo, en algunos casos, los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides son deseables. Por ejemplo, en las infecciones corneales, en ocasiones se prescriben glucocorticoides (junto con antibióticos) para reducir el riesgo de opacidad, que puede ser secundaria al depósito de colágeno.

- Las *variables mecánicas*, como el aumento de la presión local o la torsión, pueden provocar la separación o dehiscencia de las heridas.
- Una *mala perfusión*, secundaria a aterosclerosis y diabetes o a una obstrucción del drenaje venoso (p. ej., en las venas varicosas), también altera la cicatrización.
- Los *cuerpos extraños*, como los fragmentos de acero, cristal e incluso hueso, dificultan la cicatrización.
- El tipo y la extensión de la lesión tisular influyen sobre la reparación. La recuperación completa solo ocurre en los tejidos constituidos por células estables y lábiles; las lesiones de los tejidos constituidos por células permanentes siempre producen una cicatriz, como sucede durante la cicatrización de un infarto de miocardio.
- La *localización de la lesión* y las características del tejido en el que se produce la lesión también tienen importancia. Por ejemplo, la inflamación que afecta a los espacios tisulares (p. ej., cavidades pleural, peritoneal o sinovial) se asocia a exudados extensos. La reparación posterior puede producirse por digestión del exudado, iniciada por las enzimas proteolíticas leucocíticas y reabsorción del exudado licuefactivo. Esto se llama resolución y, en general, cuando no existe necrosis celular, la arquitectura normal del tejido se recupera. Sin embargo, cuando existen acumulaciones más grandes, el exudado se organiza: se produce crecimiento dentro del exudado de un tejido de granulación y, finalmente, se forma una cicatriz fibrosa.
- Se pueden producir *alteraciones del crecimiento celular* y de la producción de MEC incluso en un proceso de cicatrización de la herida inicialmente normal. Por ejemplo, la acumulación de una cantidad excesiva de colágeno puede provocar una cicatriz prominente y elevada, llamada *queloides* (fig. 2-32). Parece que existe una predisposición hereditaria a la formación de queloides, y este cuadro es más frecuente en afroamericanos. Las heridas en cicatrización pueden también dar lugar a un tejido de granulación exuberante, que protruye por encima de la piel circundante y dificulta la

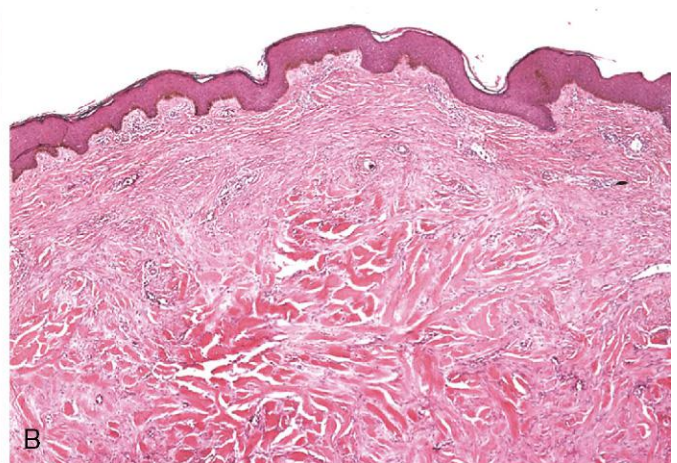


Figura 2-32 Queloides. **A.** Excesivo depósito de colágeno en la piel que da lugar a una cicatriz elevada que se denomina queloide. **B.** Depósito de tejido conjuntivo denso en la dermis.

(A, tomado de Murphy GF, Herzberg AJ: *Atlas of Dermatology*, Philadelphia, WB Saunders, 1996. B, por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Washington.)

reepitelización. Este tejido se denomina «carne granulada» en el lenguaje médico antiguo y para recuperar la continuidad del epitelio es preciso proceder a la extirpación quirúrgica o a la cauterización del tejido de granulación.

EJEMPLOS CLÍNICOS SELECCIONADOS DE REPARACIÓN TISULAR Y FIBROSIS

Hasta ahora se han comentado los principios generales y los mecanismos de reparación mediante regeneración y cicatrización. En esta sección se describen dos tipos con repercusión clínica de reparación: la cicatrización de las heridas cutáneas y la fibrosis de los órganos parenquimatosos lesionados.

Cicatrización de las heridas cutáneas

La cicatrización de las heridas cutáneas es un proceso que exige la regeneración epitelial y la formación de una cicatriz de tejido conjuntivo y por eso ilustra los principios generales que se aplican a la cicatrización en todos los tejidos.

Según la naturaleza y el tamaño de la herida, se dice que la cicatrización de las heridas cutáneas ocurre por primera o segunda intención.

Curación por primera intención

Uno de los ejemplos más sencillos de reparación de las heridas es la cicatrización de una incisión quirúrgica limpia no infectada, que se aproxima mediante suturas quirúrgicas (fig. 2-33). Este

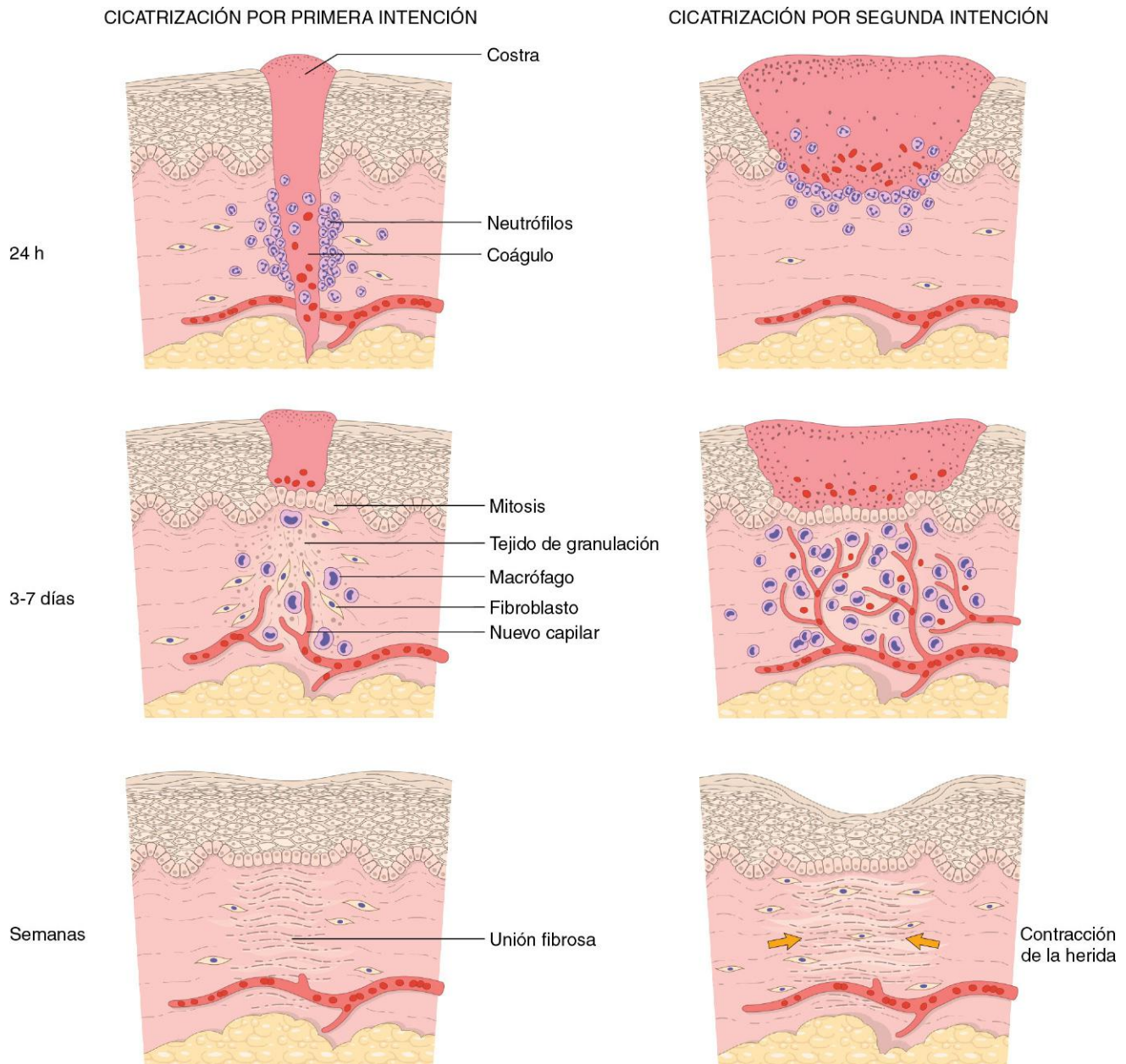


Figura 2-33 Pasos en la curación de las heridas por primera (izquierda) y segunda (derecha) intención. En este último caso, obsérvense la gran cantidad de tejido de granulación y la contracción de la herida.

proceso se denomina curación primaria o cicatrización por primera intención. La incisión determina solo una rotura focal de la continuidad de la membrana basal epitelial, así como la muerte de un número relativamente pequeño de células epiteliales y del tejido conjuntivo. En consecuencia, *la regeneración epitelial es el principal mecanismo de la reparación*. Se forma una cicatriz pequeña, pero la contracción de la herida es mínima. El estrecho espacio que deja la incisión es ocupado, en primer lugar, por sangre con coágulo de fibrina, que rápidamente es invadido por un tejido de granulación y cubierto por epitelio nuevo. Los pasos de este proceso están bien definidos:

- A las 24 h se encuentran neutrófilos en el margen de la incisión, que migran hacia el coágulo de fibrina. Las células basales en el margen seccionado de la epidermis empiezan a mostrar una mayor actividad mitótica. En 24-48 h las células epiteliales de los dos márgenes han empezado a migrar y proliferar siguiendo la dermis, con depósito de los componentes de la membrana basal conforme progresan. Las células se encuentran en la línea media por debajo de la costra cutánea, lo que consigue una capa de epitelio delgada pero continua.
- El día 3, gran parte de los neutrófilos han sido sustituidos por macrófagos y el tejido de granulación invade progresivamente el espacio de la incisión. En ese momento, las fibras de colágeno resultan evidentes en los márgenes de la incisión, pero su orientación es vertical y no generan puentes en la incisión. Sigue produciéndose la proliferación de células epiteliales, lo que genera una capa de cobertura epidérmica gruesa.

- El día 5, la neovascularización es máxima, cuando el tejido de granulación llena el espacio de la incisión. Las fibrillas de colágeno son más abundantes y empiezan a crear puentes en la incisión. La epidermis recupera su espesor normal conforme la diferenciación de las células superficiales genera una arquitectura de epidermis madura con queratinización de la superficie.
- Durante la segunda semana se sigue acumulando colágeno y proliferan los fibroblastos. El infiltrado de leucocitos, el edema y el aumento de la vascularización se reducen de forma importante. Comienza el prolongado proceso de «blanqueamiento», que se consigue por el aumento de depósito de colágeno dentro de la cicatriz de la incisión y por la regresión de los canales vasculares.
- Al final del primer mes, la cicatriz corresponde a tejido conjuntivo celular, prácticamente exento de células inflamatorias, revestido por una epidermis básicamente normal. Sin embargo, los apéndices dérmicos destruidos en la línea de incisión se pierden de forma permanente. La fuerza de tensión de la herida aumenta con el tiempo, como se describe más adelante.

Curación por segunda intención

Cuando la pérdida celular o tisular resulta más extensa, como sucede en las heridas amplias, en los focos de formación de abscesos, ulceración y necrosis isquémica (infarto) en los órganos parenquimatosos, el proceso de reparación resulta mucho más

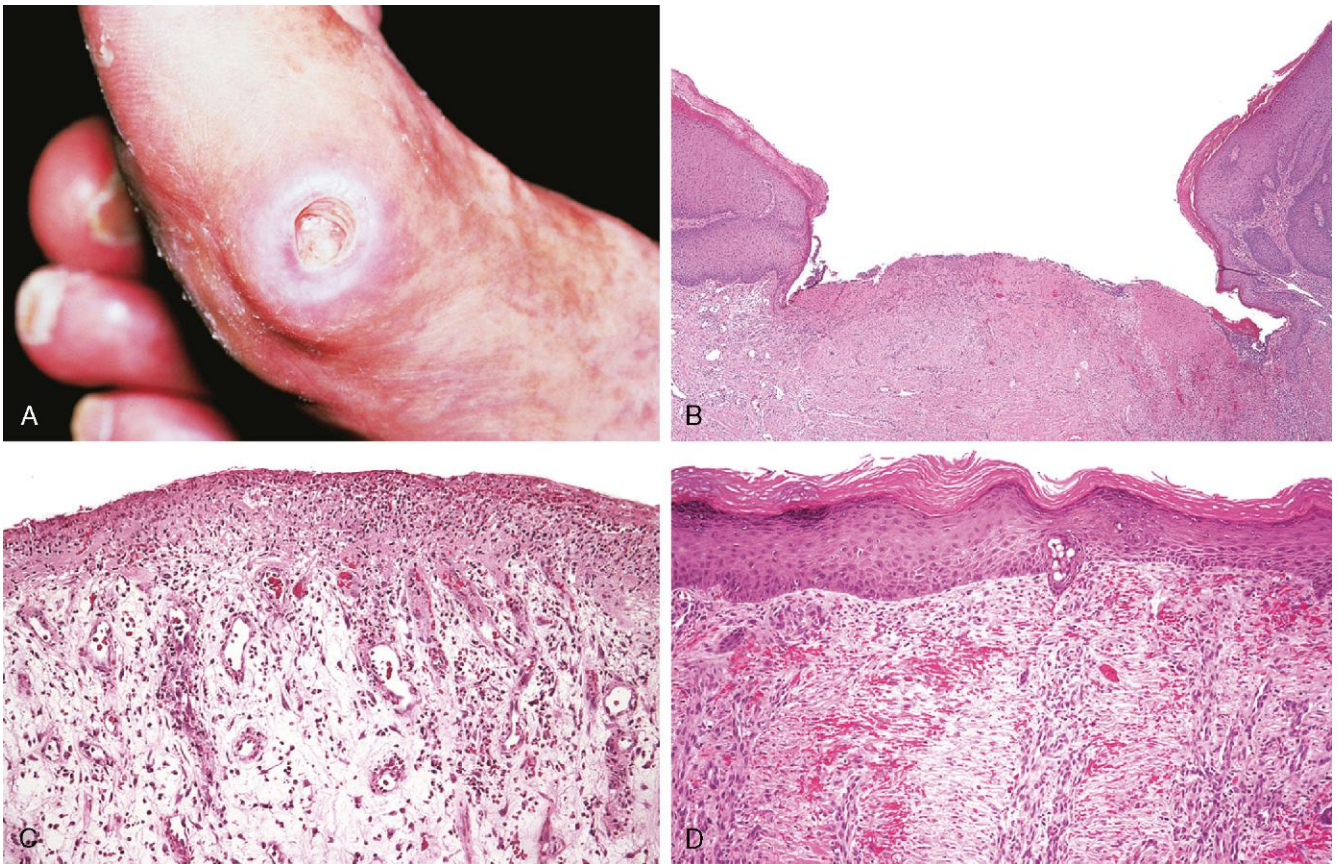


Figura 2-34 Cicatrización de las úlceras cutáneas. **A.** Úlcera por presión de la piel, frecuente en los pacientes diabéticos. **B.** Úlcera cutánea con una gran hendidura entre los márgenes de la lesión. **C.** Delgada capa de reepitelización epidérmica con extensa formación de tejido de granulación en la dermis. **D.** Reepitelización mantenida de la epidermis y contracción de la cicatriz.

(Por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

complejo y exige una combinación de regeneración y cicatrización. En la curación por segunda intención de las heridas cutáneas, llamada también cicatrización por unión secundaria (fig. 2-34; v. también fig. 2-33), la reacción inflamatoria es más intensa y se desarrolla abundante tejido de granulación, con acumulación de MEC y formación de una cicatriz grande, que se sigue de una contracción de la herida mediada por la acción de los miofibroblastos.

La curación secundaria se diferencia de la primaria en varios aspectos:

- Se forma una costra o coágulo más grande, rico en fibrina y fibronectina, en la superficie de la herida.
- La inflamación es más intensa porque los defectos tisulares más grandes tienen un mayor volumen de restos necróticos, exudado y fibrina, que deben ser eliminados. En consecuencia, los defectos más extensos tienen una mayor potencia de lesiones inflamatorias secundarias.
- Los defectos más amplios necesitan un volumen más grande de tejido de granulación para rellenar los defectos y conseguir una trama subyacente para el recrecimiento del epitelio del tejido. Un volumen de tejido de granulación mayor suele determinar que la masa de tejido cicatricial sea también mayor.
- La curación secundaria implica la contracción de la herida. Por ejemplo, en 6 semanas, los defectos cutáneos más grandes pueden reducirse al 5-10% de su tamaño original, sobre todo por contracción. Este proceso se ha explicado por la presencia de miofibroblastos, que son fibroblastos modificados que muestran muchos de los rasgos ultraestructurales y funcionales de las células musculares lisas contráctiles.

Resistencia de la herida

Las heridas bien suturadas tienen aproximadamente el 70% de la resistencia de la piel normal, sobre todo por la colocación de las suturas. Cuando se quitan las suturas, en general en 1 semana, la resistencia de la herida es aproximadamente un 10% la de la piel no dañada, pero esta aumenta con rapidez en las siguientes 4 semanas. La recuperación de la fuerza de tensión se consigue, sobre todo, porque la síntesis de colágeno supera a la degradación durante los primeros 2 meses y por las modificaciones estructurales del colágeno (p. ej., enlaces cruzados, aumento del tamaño de las fibras) cuando disminuye la síntesis con posterioridad. La herida recupera aproximadamente el 70-80% de la resistencia normal a los 3 meses y, en general, no aumenta mucho posteriormente.

Fibrosis de los órganos parenquimatosos

El depósito de colágeno forma parte de la cicatrización normal de las heridas. El término *fibrosis* se emplea para describir un depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la MEC en un tejido. Como ya se ha mencionado, los términos *cicatriz* y *fibrosis* se emplean como sinónimos, pero *fibrosis* se refiere más bien al depósito de colágeno en las enfermedades crónicas.

Los mecanismos básicos de la fibrosis son los mismos que se producen en la formación de una cicatriz durante la reparación tisular. Sin embargo, esta, típicamente, tiene lugar tras un estímulo lesivo de corta duración y sigue una secuencia ordenada de pasos, mientras que la fibrosis se induce por estímulos lesivos persistentes, como las infecciones, las reacciones inmunoló-

gicas y otros tipos de lesión tisular. La fibrosis observada en las enfermedades crónicas, como la fibrosis pulmonar, suele ser responsable de la disfunción del órgano e incluso de su insuficiencia.

RESUMEN

Cicatrización de las heridas cutáneas y aspectos patológicos de la reparación

- Las heridas cutáneas pueden curarse por primera intención (unión primaria) o por segunda intención (unión secundaria); en esta última se producen una cicatrización más extensa y la contracción de la herida.
- La cicatrización de las heridas se puede alterar en muchos procesos, sobre todo en la infección y en la diabetes; el tipo, el volumen y la localización de la lesión también son factores importantes en la cicatrización.
- La producción excesiva de MEC puede ocasionar queloides en la piel.
- La estimulación persistente de la síntesis de colágeno en las enfermedades inflamatorias crónicas provoca fibrosis tisular.

BIBLIOGRAFÍA

- Bradley JR: TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 214:149, 2008. [Visión general de la biología del TNF y de la utilidad clínica de sus antagonistas.]
- Carlson BM: Some principles of regeneration in mammalian systems. *Anat Rec* 287:4, 2005. [Meditada revisión sobre los aspectos evolutivos y los mecanismos generales de la regeneración de los miembros y órganos.]
- Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438:932, 2005. [Revisión de los aspectos fundamentales de la angiogenia normal y anómala.]
- Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006. [Visión general de las funciones de las quimiocinas en la inflamación.]
- Fausto N: Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells and stem cells. *Hepatology* 39:1477, 2004. [Revisión de los mecanismos celulares y moleculares de la regeneración hepática.]
- Gabay C, Lamacchia C, Palmer G: IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 6:232, 2010. [Excelente revisión de la biología de IL-1 y de la posibilidad de antagonizar esta citocina con fines terapéuticos en las enfermedades inflamatorias.]
- Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT: Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314, 2008. [Excelente revisión de los principios de la regeneración y de la reparación tisular.]
- Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 110:673, 2002. [Excelente revisión de los mecanismos moleculares de la transmisión de señales a través de las integrinas, que vincula los componentes de la MEC con las vías de transducción de señales intracelulares.]
- Jiang D, Liang J, Noble PW: Hyaluronans in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 23:435, 2007. [Descripción del papel de una familia clave de proteínas de la MEC en la reparación tisular.]
- Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007. [Resumen de las propiedades de esta importante clase de mediadores inflamatorios.]
- Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 190:343, 2000. [Descripción de los mecanismos de la lesión endotelial y del aumento de la permeabilidad vascular.]
- Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* 7:678, 2007. [Descripción moderna del reclutamiento de los leucocitos hacia los focos de inflamación.]
- Martin P, Leibovich SJ: Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad, and the ugly. *Trends Cell Biol* 15:599, 2005. [Buena revisión de los múltiples papeles de las células inflamatorias en la reparación.]
- Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL: Horror autoinflammatoryus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 27:621, 2009. [Excelente descripción de los síndromes

- autoinflamatorios asociados a las mutaciones con ganancia de función de los componentes del inflammasoma.]
- McAnully RJ: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:666, 2007. [Descripción de los tipos fundamentales de células del estroma y de su participación en la reparación tisular y en la fibrosis.]
- Muller WA: Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* 6:323, 2011. [Revisión detallada de los mecanismos mediante los cuales los leucocitos atraviesan el endotelio.]
- Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2:251, 2007. [Revisión de la familia de factores de crecimiento VEGF y su implicación en la angiogenia en el cáncer, en la inflamación y en distintos estados patológicos.]
- Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation. *Cell* 140:871, 2010. [Descripción de las alteraciones que culminan en la inflamación crónica.]
- Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:221, 2007. [Revisión de la función de las enzimas modificadoras de la matriz en la reparación tisular.]
- Papayannopoulos V, Zychlinsky A: NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol* 30:513, 2009. [Revisión de un mecanismo recién descubierto que permite a los neutrófilos destruir microbios.]
- Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 11:785, 2010. [Revisión actualizada de la activación y de las funciones del sistema del complemento, así como de su participación en las enfermedades.]
- Rock KL, Kono H: The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol* 3:99, 2008. [Excelente descripción del reconocimiento por parte del sistema inmunitario de las células necróticas.]
- Schultz GS, Wysocki A: Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regen* 17:153, 2009. [Descripción de la regulación de los factores de crecimiento por la MEC.]
- Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes. *Cell* 140:821, 2010. [Excelente revisión de la maquinaria celular que reconoce los productos de las células muertas, muchas sustancias extrañas y anómalas, y algunos microbios.]
- Segal AW: How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 23:197, 2005. [Excelente descripción de los mecanismos microbicidas de los neutrófilos.]
- Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. *Science* 324:1666, 2009. [Excelente revisión del papel de las células madre tisulares en la reparación.]
- Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of septicemia. *Annu Rev Pathol* 6:19, 2011. [Descripción de los actuales conceptos acerca de los mecanismos patógenos en la septicemia y el shock séptico.]
- Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140:805, 2010. [Excelente visión general de los receptores de tipo Toll y otras familias de receptores de reconocimiento de patrones y su participación en la defensa del huésped y en la inflamación.]
- Wynn TA: Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 214:199, 2008. [Visión general de los mecanismos celulares de la fibrosis, resaltando la participación del sistema inmunitario en las reacciones fibróticas frente a las infecciones crónicas.]
- Yamanaka S, Blau HM: Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. *Nature* 465:704, 2010. [Revisión de la fascinante tecnología para generar células MPI en la medicina regenerativa.]

Página deliberadamente en blanco

Trastornos hemodinámicos, tromboembolia y shock

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Hiperemia y congestión	75	Trombosis	86	Infarto	92
Edema	76	Coagulación intravascular diseminada	90	Shock	94
Hemorragia	78	Embolia	90	Patogenia del shock séptico	94
Hemostasia y trombosis	79	Tromboembolia pulmonar	90	Fases del shock	96
Hemostasia normal	79	Tromboembolia sistémica	91		

La salud de las células y los tejidos depende de la circulación de la sangre, que aporta oxígeno y nutrientes, y elimina los desechos generados por el metabolismo celular. En condiciones normales, conforme la sangre atraviesa los lechos capilares, las proteínas plasmáticas se retienen dentro de los vasos y se produce poco desplazamiento neto de agua y electrólitos hacia los tejidos. Este equilibrio se suele ver alterado por determinados estados patológicos en los que tienen lugar alteraciones de la función endotelial, aumentos de la presión vascular o reducción del contenido de proteínas plasmáticas, situaciones todas que favorecen el *edema* —acumulación de líquido secundaria a una salida neta de agua hacia los espacios extravasculares—. En función de su gravedad y localización, el edema puede tener efectos mínimos o profundos. En las extremidades inferiores puede provocar solo que los zapatos aprieten un poco tras un largo día sedentario; sin embargo, en los pulmones, el líquido de edema puede ocupar los alvéolos y ocasionar una hipoxia de riesgo vital.

Con frecuencia, nuestros vasos sufren traumatismos de gravedad variable. La *hemostasia* es el proceso de coagulación de la sangre que impide un sangrado excesivo tras las lesiones vasculares. Una hemostasia inadecuada puede provocar una *hemorragia*, que altera la perfusión de los tejidos regionales y que, cuando es masiva y rápida, es, en ocasiones, origen de una *hipotensión*, con *shock* y muerte. Por el contrario, una coagulación inadecuada (*trombosis*) o la migración de los coágulos (*embolia*) pueden obstruir los vasos y ocasionar la muerte celular por isquemia (*infarto*). De hecho, la *tromboembolia* es la base de las tres causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados: el infarto de miocardio, la embolia pulmonar y el accidente cerebrovascular (ictus).

HIPEREMIA Y CONGESTIÓN

Los términos *hiperemia* y *congestión* aluden al aumento del volumen de sangre dentro de un tejido, aunque los mecanismos de base son distintos. La *hiperemia* es un *proceso activo*, que se debe a la dilatación arteriolar con aumento del flujo de entrada de sangre, como sucede en los focos de inflamación o en el músculo esquelético durante el ejercicio. Los tejidos hiperémicos están más enrojecidos de lo habitual, porque se produce una acumulación

de sangre oxigenada. Por su parte, la *congestión* es un *proceso pasivo* secundario a la alteración del flujo de salida venoso de un tejido. Puede producirse a nivel sistémico, como sucede en la insuficiencia cardíaca, o local, como consecuencia de una obstrucción venosa aislada. En ocasiones, los tejidos congestionados presentan un color rojo-azulado anómalo (*cianosis*), debido a la acumulación de hemoglobina desoxigenada en la zona afectada. En la *congestión crónica* a largo plazo, la perfusión inadecuada de los tejidos y la hipoxia mantenida pueden causar la muerte de las células parenquimatosas y una fibrosis secundaria de los tejidos, y el aumento de las presiones intravasculares puede provocar edema y, en ocasiones, la rotura de los capilares, con aparición de hemorragias focales.

MORFOLOGÍA

Las superficies de corte de los tejidos hiperémicos o congestivos aparecen húmedas y es típico que rezumen sangre. El estudio microscópico muestra que la **congestión pulmonar aguda** se caracteriza por una marcada congestión por sangre en los capilares alveolares, con grados variables de edema de los tabiques alveolares y hemorragia intraalveolar. En la **congestión pulmonar crónica**, los tabiques aparecen engrosados y fibróticos, y los espacios alveolares contienen numerosos macrófagos cargados de hemosiderina («células de la insuficiencia cardíaca») que se deben a la fagocitosis de los eritrocitos. En la **congestión hepática aguda**, la vena central y los sinusoides aparecen distendidos por sangre, e incluso se pierden algunos hepatocitos centrales por necrosis. Los hepatocitos periportales, que están mejor oxigenados por su cercanía a las arteriolas hepáticas, sufren una hipoxia menos grave y pueden presentar exclusivamente un cambio graso reversible. En la **congestión pasiva hepática crónica**, las regiones centrales de los lobulillos hepáticos aparecen pardo-rojizas en el examen macroscópico y algo deprimidas (por la pérdida de células), y se ven acentuadas respecto de las zonas circundantes de tejido no congestionado, que, en ocasiones, muestra un cambio graso (**hígado en nuez moscada**) (fig. 3-1, A). Entre los hallazgos microscópicos se encuentran

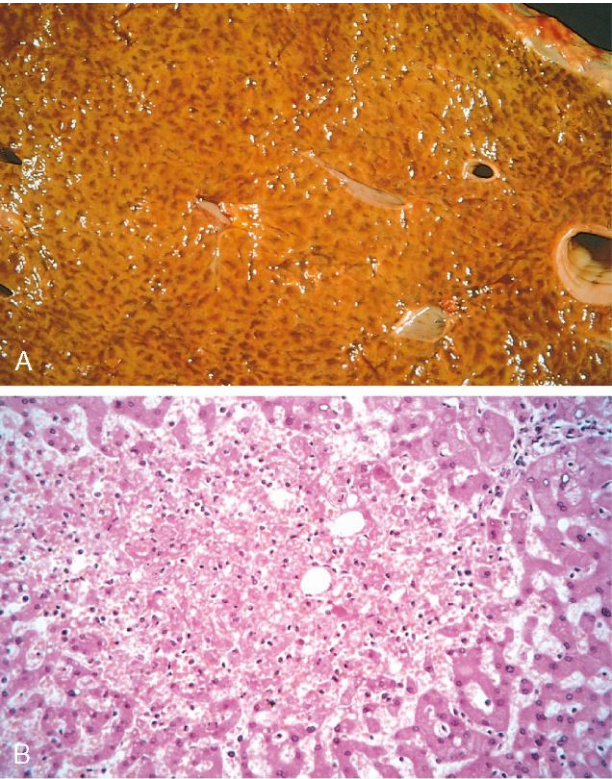


Figura 3-1 Hígado con congestión crónica pasiva y necrosis hemorrágica. **A.** En esta muestra de autopsia las áreas centrales están rojas y algo deprimidas en comparación con el parénquima pardo viable circundante, lo que da lugar a un «hígado en nuez moscada» (que recibe este nombre porque la superficie de corte se parece a dicho tipo de nuez). **B.** Imagen microscópica que muestra necrosis hepática centrolobulillar con hemorragia y células inflamatorias aisladas. (Por cortesía del Dr. James Crawford.)

necrosis de los hepatocitos centrolobulillares, hemorragia y macrófagos cargados de hemosiderina (fig. 3-1, B). En los casos de larga evolución y graves de congestión hepática (en general, asociados a insuficiencia cardíaca) puede producirse una fibrosis hepática («cirrosis cardíaca»). Dado que la última parte del lobulillo hepático que recibe sangre es la central, se puede encontrar necrosis centrolobulillar en cualquier situación que curse con una reducción del flujo hepático de sangre (incluido el shock de cualquier causa), sin necesidad de que exista congestión hepática previa.

EDEMA

Aproximadamente el 60% del peso corporal magro corresponde a agua, de la que dos tercios es intracelular. La mayor parte del resto del agua se localiza en los compartimentos intracelulares en forma de líquido intersticial; solo el 5% del agua corporal se encuentra en el plasma de la sangre. Como se ha comentado antes, el edema es la acumulación de líquido intersticial dentro de los tejidos. El líquido extravascular también se puede acumular en las cavidades corporales, como la pleural (*hidrotórax*), la pericárdica (*hidropericardio*) o la peritoneal (*hidroperitoneo* o *ascitis*). La *anasarca* es un edema generalizado grave caracterizado por una intensa tumefacción de los tejidos subcutáneos con acumulación de líquido en las cavidades corporales.

Tabla 3-1 Causas fisiopatológicas del edema

Aumento de la presión hidrostática
Alteraciones del retorno venoso
Insuficiencia cardíaca congestiva
Pericarditis constrictiva
Ascitis (cirrosis hepática)
Obstrucción o compresión venosa
Trombosis
Presión externa (p. ej., masa)
Inactividad de la extremidad inferior con permanencia prolongada en declive
Dilatación arteriolar
Calor
Desregulación neurohumoral
Reducción de la presión osmótica del plasma (hipoproteinemia)
Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico)
Cirrosis hepática (ascitis)
Desnutrición
Gastroenteropatía con pérdida de proteínas
Obstrucción linfática
Inflamatoria
Neoplásica
Posquirúrgica
Posradiación
Retención de sodio
Ingesta excesiva de sal con insuficiencia renal
Aumento de la reabsorción tubular de sodio
Hipoperfusión renal
Aumento de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona
Inflamación
Inflamación aguda
Inflamación crónica
Angiogenia

Datos tomados de Leaf A, Cotran RS: *Renal Pathophysiology*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1985, p 146.

En la tabla 3-1 se recogen las principales causas de edema. Los mecanismos del edema inflamatorio guardan relación, sobre todo, con el aumento de la permeabilidad vascular y se describen en el capítulo 2; las causas no inflamatorias se analizan de forma detallada a continuación.

El desplazamiento de líquidos entre los espacios vascular e intersticial depende, principalmente, de dos fuerzas contrapuestas —la presión hidrostática vascular y la presión osmótica coloidal provocada por las proteínas plasmáticas—. En condiciones normales, el flujo de salida de líquido producido por la presión hidrostática en el extremo arteriolar de la microcirculación se equilibra de forma exacta por el flujo de entrada debido al ligero aumento de la presión osmótica en el extremo venular; por tanto, solo se produce un pequeño flujo neto de salida de líquido al espacio intersticial, que es drenado por los vasos linfáticos. El aumento de la presión hidrostática o la reducción de la presión osmótica coloidal determinan la entrada de una mayor cantidad de agua al intersticio (fig. 3-2). Este líquido incrementa la presión hidrostática tisular y al final puede conseguirse un nuevo equilibrio. El exceso de líquido de edema se elimina por el drenaje linfático y regresa a la corriente circulatoria a través del conducto torácico (v. fig. 3-2).

El líquido de edema que se acumula por el aumento de la presión hidrostática o por la reducción de la presión osmótica coloidal intravascular se caracteriza por tener pocas proteínas

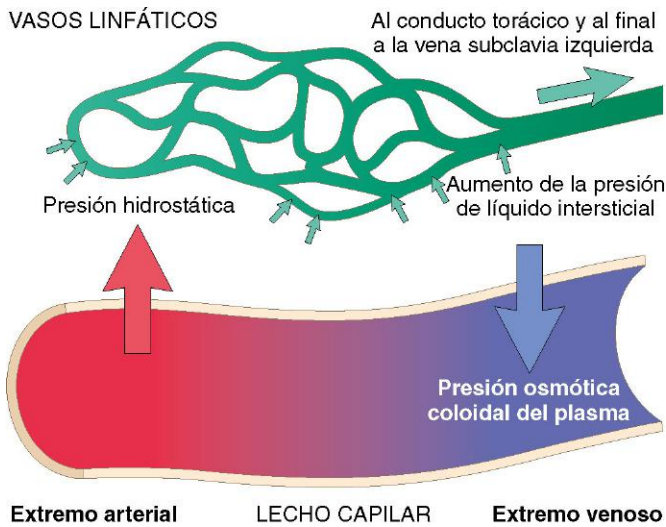


Figura 3-2 Factores que determinan el desplazamiento de líquidos a través de las paredes capilares. Las fuerzas hidrostática y osmótica capilar normalmente están equilibradas, de forma que se produce poco desplazamiento neto de líquidos hacia el intersticio. Sin embargo, el incremento de la presión hidrostática o la reducción de la presión osmótica del plasma determinan que se acumule líquido extravascular (edema). Los vasos linfáticos tisulares drenan gran parte de este exceso de líquido hacia la circulación a través del conducto torácico; sin embargo, cuando la capacidad de drenaje linfático se ve superada, se produce edema tisular.

y corresponde a una *trasudado*; su densidad específica es inferior a 1,012. Por el contrario, el edema inflamatorio que se asocia a un aumento de la permeabilidad vascular es rico en proteínas y se llama *exudado*, cuya densidad específica suele superar 1,02 (v. capítulo 2). A continuación se analizan las distintas causas de edema.

Aumento de la presión hidrostática

Los incrementos *locales* de la presión intravascular pueden deberse a alteraciones del retorno venoso —por ejemplo, una trombosis venosa profunda (TVP) de la extremidad inferior puede provocar edema limitado a la parte distal de la extremidad afectada—. Los incrementos *generalizados* de la presión venosa, que dan lugar a un edema sistémico, se asocian, principalmente, a *insuficiencia cardíaca congestiva* (v. capítulo 10). Varios factores aumentan la presión hidrostática venosa en los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva (fig. 3-3). La reducción del gasto cardíaco determina la aparición de hipoperfusión renal, lo que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona e induce la retención de agua y sodio (*hiperaldosteronismo secundario*). En los pacientes con una función cardíaca normal, esta adaptación aumenta el llenado y el gasto cardíacos, mejorando así la perfusión renal. Sin embargo, con frecuencia el corazón defectuoso no consigue aumentar el gasto cardíaco en respuesta a este aumento compensador de la volemia. Se produce así un círculo vicioso de retención de líquido con elevación de las presiones hidrostáticas venosas y empeoramiento del edema. Salvo que se recupere el gasto cardíaco o se reduzca la retención renal de agua (p. ej., limitando la sal o mediante tratamiento con diuréticos o antagonistas de la aldosterona), esta espiral de deterioro se mantendrá. Como el hiperaldosteronismo secundario es una característica frecuente en el edema generalizado, la restricción de sal, los diuréticos y los antagonistas de la aldosterona también serán útiles como tratamiento del edema generalizado provocado por otras causas.

Reducción de la presión osmótica del plasma

En condiciones normales, la albúmina representa casi la mitad de todas las proteínas plasmáticas. Por eso, los cuadros en los que se pierde la albúmina de la circulación o se sintetiza en cantidades inadecuadas son causas frecuentes de reducción de la presión osmótica del plasma. En el *síndrome nefrótico* (v. capítulo 13), los capilares glomerulares lesionados se vuelven permeables, lo que permite que se pierda albúmina (y otras proteínas plasmáticas) por la orina, con lo que se produce un edema generalizado. La síntesis de albúmina se reduce en las hepatopatías graves (p. ej., *cirrosis*) (v. capítulo 15) y en la desnutrición grave de proteínas (v. capítulo 7). Independientemente de la causa, la hipoalbuminemia induce, de forma escalonada, la aparición de edema, la reducción del volumen intravascular, la hipoperfusión renal y el hiperaldosteronismo secundario. Por desgracia, el aumento de la retención de sal y agua en los riñones no solo no consigue corregir la deficiencia de volumen plasmático, sino que, además, contribuye a agravar el edema, dado que persiste el defecto primario —la hipoproteinemia—.

Obstrucción linfática

Las alteraciones del drenaje linfático y el consiguiente *linfedema* se suelen deber a una obstrucción localizada causada por un proceso inflamatorio o neoplásico. Por ejemplo, la infección parasitaria *filariasis* puede ocasionar un edema masivo de la extremidad inferior y los genitales externos (que se conoce como *elefantiasis*) porque provoca fibrosis de los ganglios linfáticos e inguinales. La infiltración y obstrucción de los ganglios linfáticos superficiales por un cáncer de mama puede ocasionar edema de la piel suprayacente; el aspecto típico de la piel de la mama afectada se denomina *piel de naranja*, porque tiene pequeñas depresiones. El edema linfático también puede aparecer como complicación del tratamiento. Una situación relativamente frecuente de este tipo es el cáncer de mama tratado mediante resección quirúrgica de los ganglios axilares y/o radioterapia sobre los mismos, dado que ambos tratamientos pueden romper y obstruir el drenaje linfático, con la consiguiente aparición de edema grave en el brazo.

Retención de agua y sodio

Una retención excesiva de sal (y el agua que siempre la acompaña) puede provocar edema, porque aumenta la presión hidrostática (en relación con la expansión del volumen intravascular) y

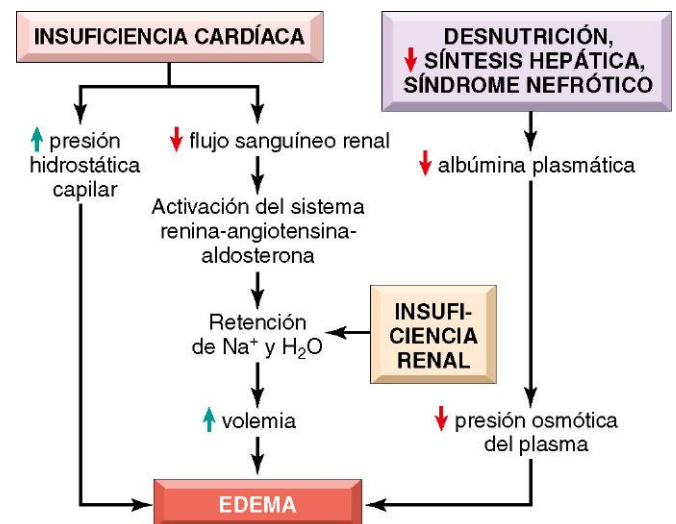


Figura 3-3 Vías que provocan edema sistémico en relación con insuficiencia renal o cardíaca o por una reducción de la presión osmótica del plasma.

reduce la presión osmótica del plasma. Se encuentra una retención excesiva de sal y agua en muchas enfermedades que alteran la función renal, incluidas la *glomerulonefritis postestreptocócica* y la *insuficiencia renal aguda* (v. capítulo 13).

MORFOLOGÍA

El edema se reconoce con facilidad en el examen macroscópico; el estudio microscópico muestra aclaramiento y separación de los elementos de la matriz extracelular. Aunque se puede afectar cualquier tejido, el edema se encuentra, principalmente, en los tejidos subcutáneos, en los pulmones y en el encéfalo.

El **edema subcutáneo** puede ser difuso, pero, en general, se acumula preferentemente en las regiones corporales que se encuentran más alejadas del corazón, dado que en ellas la presión hidrostática es máxima. Por eso, el edema suele ser más intenso en las piernas y en el sacro cuando se está en bipedestación y en decúbito, respectivamente, relación que se denomina **edema en partes declives**. La presión digital sobre el tejido subcutáneo edematoso desplaza el líquido intersticial y genera una depresión que adopta la forma del dedo, aspecto conocido como **edema con fóvea**. El edema secundario a una **disfunción renal** o a un **síndrome nefrótico** suele manifestarse primero en los tejidos conjuntivos laxos (p. ej., párpados, donde causa **edema periorbitario**). Los **pulmones con edema** suelen pesar dos o tres veces más que en condiciones normales y al corte se identifica un líquido espumoso, en ocasiones sanguinolento, que se corresponde con una mezcla de aire, líquido de edema y eritrocitos extravasados. El **edema cerebral** puede ser localizado (por absceso o tumor) o generalizado, según la naturaleza y extensión del proceso o daño patológico. En el edema generalizado, las cisuras aparecen estrechas, mientras que las circunvoluciones están edematosas y aplanadas contra el cráneo.

Correlación clínica

Los efectos del edema pueden variar desde provocar una mera molestia a ser rápidamente mortal. Es importante identificar el edema subcutáneo, principalmente porque puede indicar la presencia de una nefropatía o una cardiopatía de base; sin embargo, cuando es importante, también puede alterar la cicatrización de las heridas o la resolución de las infecciones. El edema pulmonar es un problema clínico frecuente, que se suele asociar a insuficiencia ventricular izquierda, pero que también se describe en la insuficiencia renal, en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 11) y en procesos inflamatorios o infecciosos pulmonares. Puede ser causa de muerte porque altera la función ventilatoria normal; además de dificultar la difusión del oxígeno, el líquido de edema alveolar también genera un ambiente favorable para las infecciones. El edema cerebral puede ser mortal; cuando es grave, el encéfalo puede *herniarse* (extrudirse) a través del agujero occipital. Cuando aumenta la presión intracraneal, la irrigación del tronco del encéfalo puede verse comprometida. En ambos casos la muerte del paciente puede producirse por la lesión de los centros bulbares (v. capítulo 22).

RESUMEN

Edema

- El edema es consecuencia del desplazamiento de líquido desde los vasos a los espacios intersticiales; este líquido puede contener pocas proteínas (*trasudado*) o muchas (*exudado*).

- El edema se puede deber a:
 - aumento de la presión hidrostática (p. ej., insuficiencia cardíaca)
 - aumento de la permeabilidad vascular (p. ej., inflamación)
 - reducción de la presión osmótica coloidal, secundaria a una reducción de la albúmina plasmática por
 - menos síntesis (p. ej., hepatopatías, desnutrición de proteínas)
 - aumento de las pérdidas (p. ej., síndrome nefrótico)
 - obstrucción linfática (p. ej., inflamación o neoplasia)
 - retención de sodio (p. ej., insuficiencia renal)

HEMORRAGIA

La *hemorragia*, que se define como la extravasación de la sangre de los vasos, puede producirse en diversos contextos. Como se ha comentado antes, la hemorragia capilar puede aparecer en los tejidos con congestión crónica. El riesgo de hemorragia (que con frecuencia se produce tras un traumatismo en apariencia insignificante) aumenta en diversos trastornos clínicos, que se conocen, en conjunto, como *diátesis hemorrágicas*. Los traumatismos, la aterosclerosis o la erosión inflamatoria o neoplásica de un vaso también pueden ser causa de hemorragia, que puede ser extensa cuando el vaso afectado es una vena o arteria de gran calibre.

La hemorragia se puede manifestar con distintos aspectos y consecuencias clínicas.

- La hemorragia puede ser externa o acumularse dentro de un tejido en forma de *hematoma*, cuya importancia varía desde trivial (p. ej., moratón) a mortal (p. ej., hematoma retroperitoneal masivo secundario a la rotura de un aneurisma disecante de aorta) (v. capítulo 9).
- Las hemorragias extensas hacia las cavidades corporales reciben distintos nombres en función de la localización —*hemotórax*, *hemopericardio*, *hemoperitoneo* y *hemartros* (en las articulaciones)—. En algunos casos, las hemorragias extensas pueden ocasionar ictericia por la degradación masiva de los eritrocitos y la hemoglobina.
- Las *petequias* son hemorragias diminutas (1-2 mm de diámetro) en la piel, las mucosas o las serosas (fig. 3-4, A); entre las causas destacan un recuento bajo de plaquetas (*trombocitopenia*), los defectos de la función plaquetaria y la pérdida del soporte de la pared vascular, como sucede en la deficiencia de vitamina C (v. capítulo 7).
- La *púrpura* es una hemorragia algo más extensa (3-5 mm), que se puede deber a los mismos trastornos que producen petequias, como traumatismos, inflamación vascular (*vasculitis*) y aumento de la fragilidad vascular.
- Las *equimosis* son hematomas subcutáneos más grandes (1-2 cm) (que de forma coloquial se llaman *moratones*). Los eritrocitos extravasados se fagocitan y degradan por los macrófagos; los típicos cambios de color del hematoma se deben a la conversión enzimática de la hemoglobina (color rojo-azulado) a bilirrubina (color verde-azulado) y al final hemosiderina (pardo-amarillento).

La importancia clínica de cualquier hemorragia depende del volumen de sangre perdido y de la velocidad de la misma. Una pérdida rápida hasta del 20% de la volemia o una pérdida lenta incluso más importante pueden tener poca repercusión en los adultos sanos, mientras que otras pérdidas más importantes pueden ocasionar shock hemorrágico (hipovolémico) (se comenta más adelante). La localización de la hemorragia también

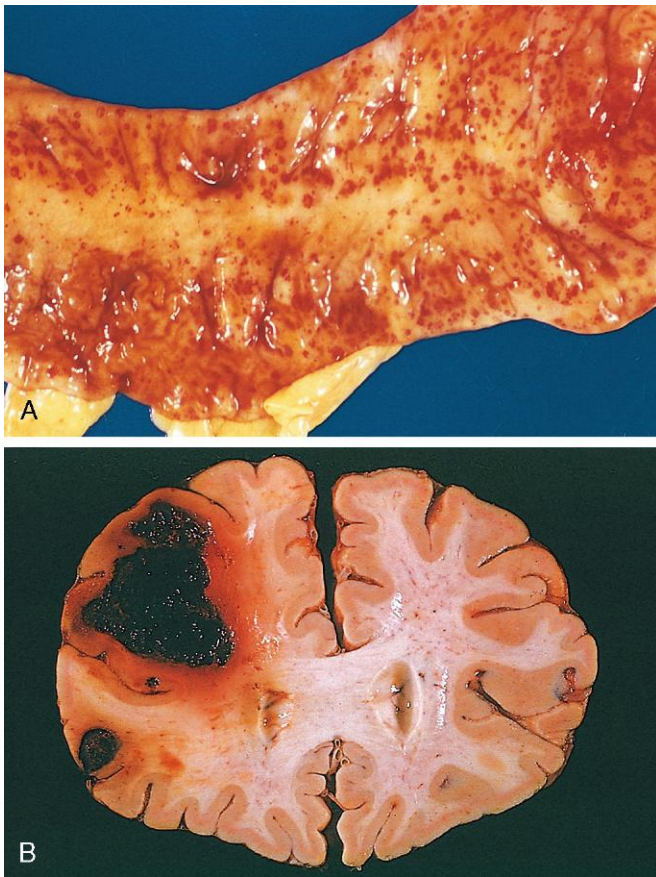


Figura 3-4 A. Hemorragias puntiformes petequiales en la mucosa del colon, como consecuencia de la trombocitopenia. B. Hemorragia intracerebral mortal.

tiene importancia; un sangrado que pudiera resultar trivial en los tejidos subcutáneos puede resultar mortal en el encéfalo (fig. 3-4, B). Por último, una pérdida de sangre al exterior crónica o repetida (p. ej., en relación con una úlcera péptica o por el sangrado menstrual) suele ocasionar, finalmente, una anemia por deficiencia de hierro como consecuencia de la pérdida de hierro con la hemoglobina. Por el contrario, el hierro se recicla de forma eficiente a partir de los eritrocitos fagocitados, de forma que una hemorragia interna (p. ej., hematoma) no produce deficiencia de esta sustancia.

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

La *hemostasia normal* incluye una serie de procesos regulados que mantienen la sangre en un estado líquido y exento de coágulos en los vasos normales, al tiempo que permiten la formación rápida de un *tapón hemostático* localizado en los focos de lesión vascular. El equivalente patológico de la hemostasia es la *trombosis*, que es la formación de un coágulo de sangre (*trombo*) dentro de un vaso intacto. En la hemostasia y en la trombosis participan tres elementos: la *pared vascular*, las *plaquetas* y la *cascada de la coagulación*. Este apartado se inicia con la hemostasia normal y su regulación.

Hemostasia normal

Los principales pasos del proceso de hemostasia y su regulación se resumen aquí y se representan en la figura 3-5.

- La lesión vascular produce una *vasoconstricción arteriolar* temporal mediante mecanismos neurógenos reflejos, que aumentan por la secreción local de *endotelina* (un potente vasoconstrictor elaborado en el endotelio) (fig. 3-5, A). Sin embargo, este efecto es temporal y pronto se volvería a producir un sangrado si no se activaran las plaquetas y los factores de la coagulación.
- La *lesión endotelial* deja expuesta la matriz extracelular (MEC) subendotelial muy trombógena, lo que facilita la *adhesión de las plaquetas*, su *activación* y su *agregación*. La formación del tapón plaquetario inicial se llama *hemostasia primaria* (fig. 3-5, B).
- La lesión endotelial deja expuesto también el *factor tisular* (también denominado *factor III* o *tromboplastina*), una glicoproteína procoagulante ligada a la membrana y sintetizada por las células endoteliales. El factor tisular expuesto, junto con el factor VII (v. más adelante), es el principal activador de la cascada de la coagulación *in vivo*, y su activación culmina al final con la *activación de la trombina*, que realiza varias funciones en la regulación de la coagulación.
- La *trombina activada* induce la formación de un coágulo de *fibrina* insoluble mediante la degradación del fibrinógeno; la trombina es también un potente activador de más plaquetas, que permiten reforzar el tapón hemostático. Esta secuencia, denominada *hemostasia secundaria*, culmina en la formación de un coágulo estable que permite evitar las hemorragias posteriores (fig. 3-5, C).
- Cuando se controla la hemorragia, se activan una serie de mecanismos de contrarregulación (p. ej., factores que provocan la fibrinólisis, como el *activador del plasminógeno de tipo tisular*) para garantizar que la formación del coágulo queda limitada al lugar de la lesión (fig. 3-5, D).

A continuación, en el texto se analiza más detalladamente el papel del endotelio, las plaquetas y la cascada de la coagulación.

Endotelio

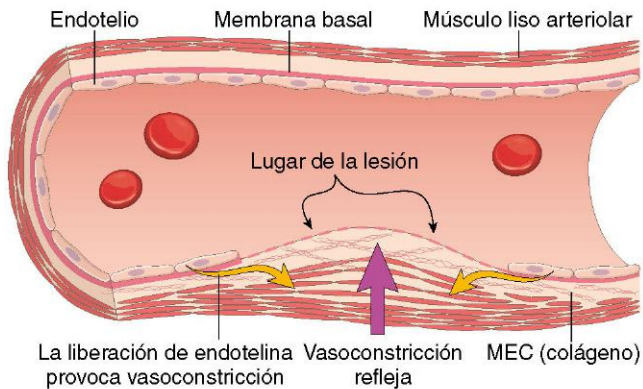
Las células endoteliales son los principales reguladores de la *hemostasia*; el equilibrio entre las actividades antitrombóticas y pro-trombóticas del endotelio determina si se producen la formación, la propagación o la disolución del trombo. Las células endoteliales normales expresan diversos factores *anticoagulantes*, que inhiben la agregación plaquetaria y la coagulación, y estimulan la fibrinólisis; sin embargo, cuando se produce una lesión o la activación, este equilibrio se desplaza y las células endoteliales adquieren numerosas actividades *procoagulantes* (fig. 3-6). Además de por traumatismos, el endotelio se puede activar por los patógenos microbianos, las fuerzas hemodinámicas y una serie de mediadores proinflamatorios (v. capítulo 2).

Propiedades antitrombóticas del endotelio normal

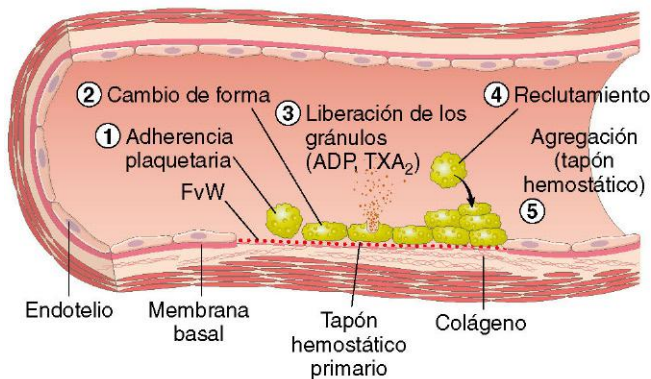
Efectos inhibidores sobre las plaquetas. El endotelio intacto impide que las plaquetas (y los factores de la coagulación plasmáticos) se unan a la MEC subendotelial muy trombógena. Las plaquetas no activadas no se adhieren al endotelio normal; incluso con las plaquetas activadas, la prostaciclina (es decir, la prostaglandina I_2 [PGI_2]) y el óxido nítrico elaborados por el endotelio impiden esta adherencia. Estos dos mediadores son vasodilatadores potentes e inhibidores de la agregación plaquetaria; su síntesis por las células endoteliales se estimula por una serie de factores (p. ej., trombina, citocinas) producidas durante la coagulación. Las células endoteliales elaboran también adenosina difosfatasa, que degrada el difosfato de adenosina (ADP) e inhibe todavía más la agregación plaquetaria (v. más adelante).

Efectos inhibidores sobre los factores de la coagulación. Estas acciones vienen mediadas por factores que se expresan sobre

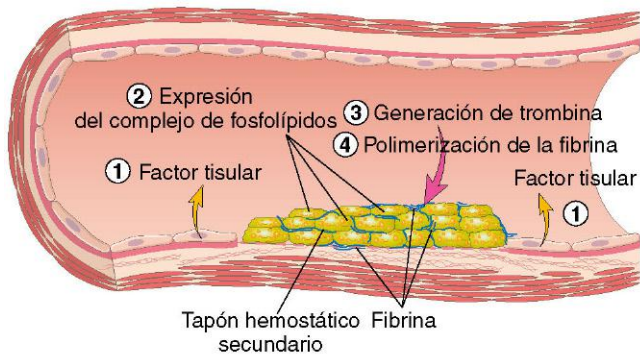
A. VASOCONSTRICCIÓN



B. HEMOSTASIA PRIMARIA



C. HEMOSTASIA SECUNDARIA



D. CONTRARREGULACIÓN ANTITROMBÓTICA

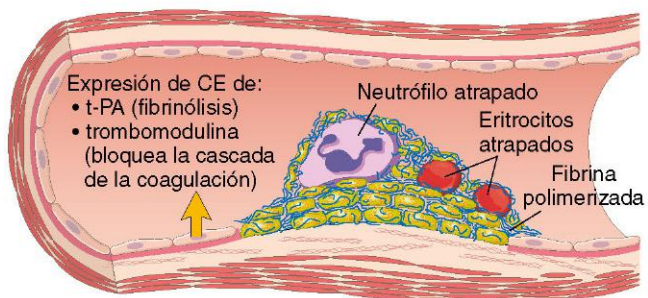


Figura 3-5 Hemostasia normal. **A.** Tras una lesión vascular, los factores neurohumorales locales inducen una vasoconstricción temporal. **B.** Las plaquetas se unen a través de los receptores para la glucoproteína Ib (GpIb) al factor von Willebrand (FvW) en la matriz extracelular (MEC) expuesta y se activan, de modo que sufren un cambio de forma y liberan los gránulos. El difosfato de adenosina (ADP) y el tromboxano A₂ (TxA₂) liberados inducen la agregación de más plaquetas mediante la unión de los receptores GpIIb/IIIa de las plaquetas al fibrinógeno. Estos agregados de plaquetas rellenan el defecto vascular, formando el **tapón hemostático primario**. **C.** La activación local de la cascada de la coagulación (en la que participan el factor tisular y los fosfolípidos de las plaquetas) determina la polimerización de la fibrina, lo que aporta un cemento para que las plaquetas den lugar al **tapón hemostático secundario** definitivo, que es más grande y estable que el primario y contiene eritrocitos atrapados y leucocitos. **D.** Los mecanismos de contrarregulación, como la liberación de activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) (un producto de la fibrinólisis) y trombosmodulina (que interfiere en la cascada de la coagulación), limitan el proceso de hemostasia al lugar de la lesión. CE, células endoteliales

las superficies endoteliales, en concreto, las moléculas similares a la heparina, a la trombosmodulina y al inhibidor de la vía del factor tisular (v. fig. 3-6). La acción de las *moléculas similares a la insulina* es indirecta, porque son cofactores que estimulan, en gran medida, la inactivación de la trombina (y otros factores de la coagulación) por la proteína plasmática *antitrombina III*. La acción de la *trombosmodulina* también es indirecta, porque se une a la trombina y modifica, de este modo, su especificidad por sustrato, de manera que, en lugar de degradar el fibrinógeno, degrada y activa la proteína C, un anticoagulante. La proteína C activada inhibe la coagulación porque degrada e inactiva dos procoagulantes, los factores Va y VIIIa. Necesita un cofactor, la proteína S, que también es sintetizada por las células endoteliales. Por último, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) también inhibe de forma directa el complejo factor tisular-factor VIIa y el factor Xa.

Fibrinólisis. Las células endoteliales elaboran el *activador del plasminógeno de tipo tisular*, una proteasa que degrada el plasminógeno hasta generar plasmina; a su vez, esta sustancia degrada la fibrina para degradar los trombos.

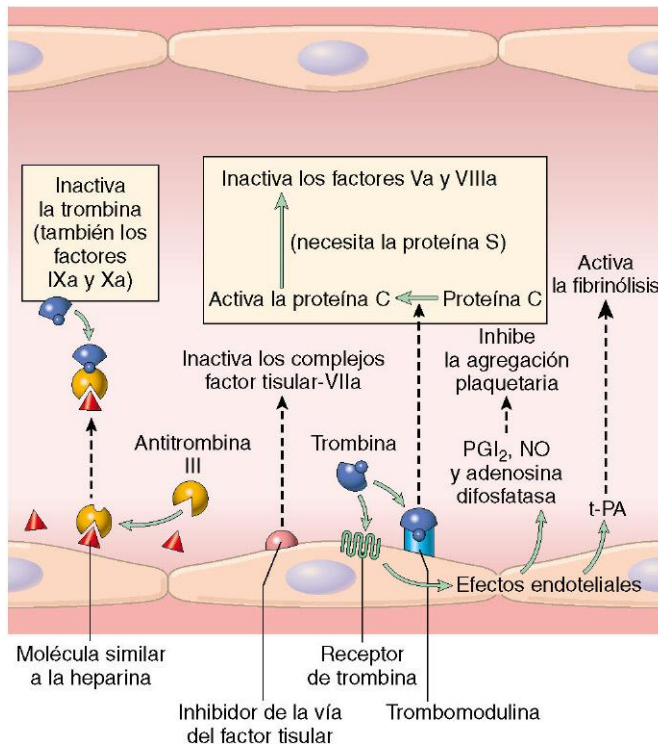
Propiedades protrombóticas del endotelio lesionado o activado

Activación de las plaquetas. La lesión endotelial permite que las plaquetas entren en contacto con la MEC subendotelial, entre cuyos elementos constituyentes está el *factor von Willebrand (FvW)*, una gran proteína multimérica que se sintetiza por las células endoteliales. El FvW se une a la MEC gracias a interacciones con el colágeno y también se une de forma intensa con la glucoproteína Ib (GpIb), presente en la superficie de las plaquetas. Estas interacciones permiten al FvW comportarse como una especie de pegamento molecular, que liga las plaquetas de forma estrecha con las paredes vasculares denudadas (fig. 3-7).

Activación de los factores de la coagulación. En respuesta a las citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF] o interleucina 1 [IL-1]) o a algunos productos bacterianos, como las endotoxinas, las células endoteliales elaboran el *factor tisular*, que es el principal activador *in vivo* de la coagulación y regulan a la baja la expresión de la trombosmodulina. Las células endoteliales activadas también se ligan a los factores de la coagulación IXa y Xa (v. más adelante), con lo que las actividades catalíticas de los mismos aumentan.

Efectos antifibrinolíticos. Las células endoteliales activadas secretan *inhibidores del activador del plasminógeno (PAI)*, que limitan la fibrinólisis y, de este modo, facilitan la trombosis.

INHIBE LA TROMBOSIS



FAVORECE LA TROMBOSIS

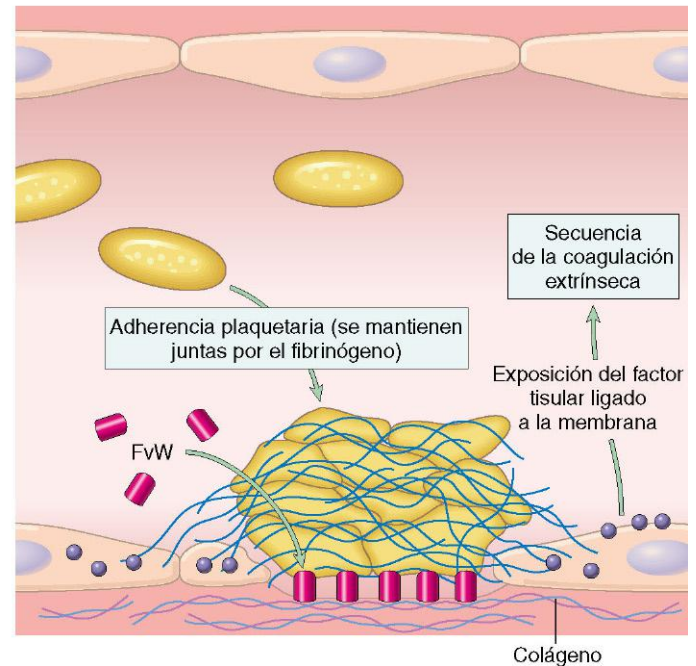


Figura 3-6 Propiedades anticoagulantes del endotelio normal (izquierda) y procoagulantes del endotelio lesionado o activado (derecha). FvW, factor von Willebrand; NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaglandina I₂ (prostaciclina); t-PA, activador del plasminógeno de tipo tisular. Los receptores para la trombina se llaman también receptores activados por proteasas (PAR).

RESUMEN

Células endoteliales y coagulación

- Las células endoteliales intactas normales ayudan a mantener el flujo de la sangre porque inhiben la activación de las plaquetas y los factores de la coagulación.
- Las células endoteliales estimuladas por una lesión o por las citocinas inflamatorias regulan al alza la expresión de los factores procoagulantes (p. ej., factor tisular), que inducen la coagulación, al tiempo que regulan a la baja la expresión de los factores anticoagulantes.
- La pérdida de la integridad endotelial expone el FvW subendotelial y el colágeno de la membrana basal, estimulando así la adhesión y la activación de las plaquetas, así como la formación del coágulo.

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados, que se liberan a la corriente circulatoria a partir de los megacariocitos medulares. Juegan un papel clave en la hemostasia normal porque forman un tapón hemostático que sella los defectos vasculares, al mismo tiempo que aportan una superficie que recluta y concentra los factores de la coagulación activados. La función plaquetaria depende de varios receptores de tipo glucoproteína de la familia de las integrinas, un citoesqueleto contráctil y dos tipos de gránulos citoplásmicos:

- Gránulos α** , que expresan la molécula de adhesión P-selectina en las membranas (v. capítulo 2) y que contienen fibrinógeno, fibronectina, factores V y VIII, factor 4 plaquetario (una

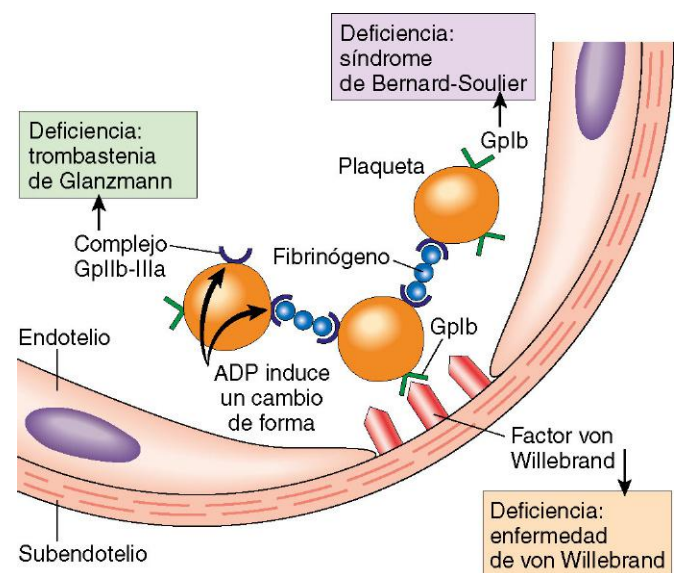


Figura 3-7 Adhesión y agregación plaquetaria. El factor von Willebrand actúa como un puente de adhesión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario glucoproteína Ib (GpIb). La agregación plaquetaria se consigue gracias a la unión del fibrinógeno a los receptores GpIb-IIIa plaquetarios en las distintas plaquetas. Las deficiencias congénitas de los distintos receptores o moléculas de unión ocasionan las enfermedades que se recogen en los recuadros coloreados. ADP, difosfato de adenosina.

quimiocina que se une a la heparina), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor transformador del crecimiento β (TGF- β).

- *Cuerpos densos* (gránulos δ), que contienen nucleótidos de adenina (ADP y trifosfato de adenosina), calcio ionizado, histamina, serotonina y adrenalina.

Tras una lesión vascular, las plaquetas se encuentran con los elementos de la MEC (el más importante de ellos es el colágeno) y las glucoproteínas adhesivas, como el FvW. Esta unión activa una serie de acontecimientos que culminan en: 1) la adhesión de las plaquetas; 2) la activación de las plaquetas, y 3) la agregación de las plaquetas (v. fig. 3-5, B).

Adhesión plaquetaria

La adhesión plaquetaria inicia la formación del coágulo, y depende del FvW y de la glucoproteína plaquetaria GpIb. En condiciones de estrés de cizallamiento (p. ej., en la sangre que circula), el FvW sufre un cambio de forma y adopta una morfología extendida, que le permite unirse de forma simultánea al colágeno de la MEC y a la GpIb plaquetaria (v. fig. 3-7). La importancia de esta interacción para la adhesión queda puesta de manifiesto en las deficiencias genéticas de FvW y GpIb, situaciones ambas que determinan trastornos hemorrágicos: la enfermedad de von Willebrand (v. capítulo 11) y la de Bernard-Soulier (un proceso infrecuente), respectivamente.

Activación plaquetaria

La adhesión plaquetaria induce un cambio irreversible de la forma y la secreción (reacción de liberación) de los dos tipos de gránulos, un proceso denominado *activación plaquetaria*. El calcio y el ADP liberados de los gránulos δ son especialmente importantes para los acontecimientos posteriores, dado que el calcio es necesario para diversos factores de la coagulación y el ADP es un potente activador de las plaquetas en reposo. Las plaquetas activadas sintetizan también el tromboxano A_2 (TxA_2) (v. capítulo 2), una prostaglandina que activa a otras plaquetas cercanas y que también tiene un importante papel en la agregación plaquetaria (descrito más adelante). Durante la activación, las plaquetas experimentan un marcado cambio de forma y pasan de ser discos lisos a esferas con numerosas prolongaciones de la membrana largas a modo de espículas, además de sufrir alteraciones más sutiles en la composición de la membrana plasmática. Los cambios de forma inducen la mayor agregación y aumentan la superficie disponible para la interacción con los factores de la coagulación. Entre los sutiles cambios que se producen en la membrana destacan una mayor expresión en la superficie de *fosfolípidos* de carga negativa, que aportan sitios para la unión del calcio y los factores de la coagulación, y también un cambio de forma en la GpIIb/IIIa plaquetaria, que permite la unión al fibrinógeno.

Agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria tiene lugar después de la adhesión y activación de las plaquetas, y es estimulada por algunos de los mismos factores responsables de inducir la activación plaquetaria, como el TxA_2 . La agregación es promovida por las interacciones con formación de puentes entre el fibrinógeno y los receptores GpIIb/IIIa en las plaquetas adyacentes (v. fig. 3-7). La importancia de estas interacciones se pone de manifiesto en una infrecuente deficiencia hereditaria de GpIIb/IIIa (trombastenia de Glanzmann), que se asocia a hemorragia e incapacidad de las plaquetas de agregarse. El reconocimiento del destacado papel de los receptores para GpIIb/IIIa en la agregación plaquetaria ha llevado al desarrollo de agentes antitrombóticos que inhiben la función de GpIIb/IIIa.

La activación simultánea de la cascada de la coagulación genera trombina, que estabiliza el tapón plaquetario por dos mecanismos:

- La trombina activa un receptor en la superficie de las plaquetas (receptor activado por las proteasas [PAR]), que estimula

todavía más la agregación plaquetaria, actuando de forma conjunta con la ADP y el TxA_2 . A continuación se produce la *contracción plaquetaria*, que da lugar a una masa fusionada de forma irreversible de plaquetas y que representa el *tapón hemostático secundario* definitivo.

- La trombina convierte el fibrinógeno en *fibrina* (se analiza a continuación) en la proximidad del tapón, lo que lo estabiliza en su posición.

En los tapones hemostáticos también se encuentran eritrocitos y leucocitos. Estos últimos se adhieren a las plaquetas a través de una P-selectina y al endotelio mediante diversas moléculas de adhesión (v. capítulo 2); estas células contribuyen a la respuesta inflamatoria que acompaña a la trombosis. La trombina también induce la inflamación porque estimula la adhesión de neutrófilos y monocitos (descrito más adelante) y porque genera *productos de degradación de la fibrina* quimiotácticos durante la degradación del fibrinógeno.

Interacciones entre las plaquetas y el endotelio

La interacción entre las plaquetas y el endotelio influye mucho sobre la formación del coágulo. Por ejemplo, la prostaglandina PGI_2 (sintetizada por el endotelio normal) es un vasodilatador e inhibe la agregación plaquetaria, mientras que el TxA_2 (elaborado por las plaquetas activadas, según se ha comentado antes) es un potente vasoconstrictor. El equilibrio entre los efectos contrapuestos de estas dos sustancias varía. En los vasos normales predomina el efecto de la PGI_2 y se impide la agregación plaquetaria, mientras que la lesión endotelial reduce la producción de PGI_2 , al tiempo que estimula la agregación plaquetaria y la producción de TxA_2 . La utilidad clínica del ácido acetilsalicílico (un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa) para reducir el riesgo de trombosis coronaria se basa en su capacidad de bloquear de forma permanente la producción de TxA_2 por las plaquetas, que no tienen capacidad para la síntesis de proteínas. Aunque la producción endotelial de PGI_2 también se ve inhibida por el ácido acetilsalicílico, las células endoteliales pueden volver a sintetizar la ciclooxigenasa, lo que les permite superar el bloqueo. De un modo similar a la PGI_2 , el óxido nítrico elaborado por el endotelio también se comporta como un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria (v. fig. 3-6).

RESUMEN

Adhesión, activación y agregación plaquetaria

- La lesión endotelial expone la MEC de la membrana basal subyacente; las plaquetas se adhieren a la MEC principalmente mediante la unión de los receptores para la GpIb plaquetarios al FvW.
- La adhesión permite la activación de las plaquetas, acontecimiento que se asocia a la secreción del contenido de los gránulos de las mismas, en los que se incluye calcio (un cofactor de distintas proteínas de la coagulación) y ADP (un mediador para la posterior activación plaquetaria), a importantes cambios de la forma y de la composición de la membrana, y a la activación de los receptores GpIIb/IIIa.
- Los receptores GpIIb/IIIa de las plaquetas activadas forman enlaces cruzados a modo de puentes con el fibrinógeno, lo que permite la agregación de las plaquetas.
- La activación simultánea de la trombina induce el depósito de fibrina, lo que estabiliza el tapón plaquetario en su lugar.

Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación representa el tercer brazo del sistema de la hemostasia. Las vías se representan de forma

esquemática en la figura 3-8; a continuación, solo se describen los principios generales.

La cascada de la coagulación es una serie sucesiva de reacciones enzimáticas de amplificación. En cada paso de este proceso, una proenzima se rompe mediante proteólisis para dar lugar a una enzima activa, que, a su vez, se encarga de la proteólisis de la siguiente proenzima de la serie, hasta culminar en la activación de la trombina y en la formación de fibrina. La trombina tiene un papel clave, dado que actúa en numerosos puntos de esta cascada (resaltado en la figura 3-8). La trombina es responsable de la proteólisis del fibrinógeno a monómeros de fibrina que polimerizan en un gel insoluble; en este quedan atrapadas plaquetas y otras células circulantes que forman

el tapón hemostático secundario definitivo. Los polímeros de fibrina se estabilizan gracias a la actividad formadora de enlaces cruzados del factor XIIIa, que también se activa gracias a la trombina.

Cada reacción de esta vía depende de la formación de un complejo constituido por una *enzima* (un factor de la coagulación activado), un *sustrato* (una forma de proenzima del siguiente factor de la coagulación de la serie) y un *cofactor* (un acelerador para la reacción). Estos componentes suelen confluir sobre una *superficie de fosfolípidos* (que es aportada por las células endoteliales o las plaquetas) y se mantienen juntos gracias a interacciones que dependen de los *iones calcio* (lo que explica por qué la coagulación de la sangre se evita

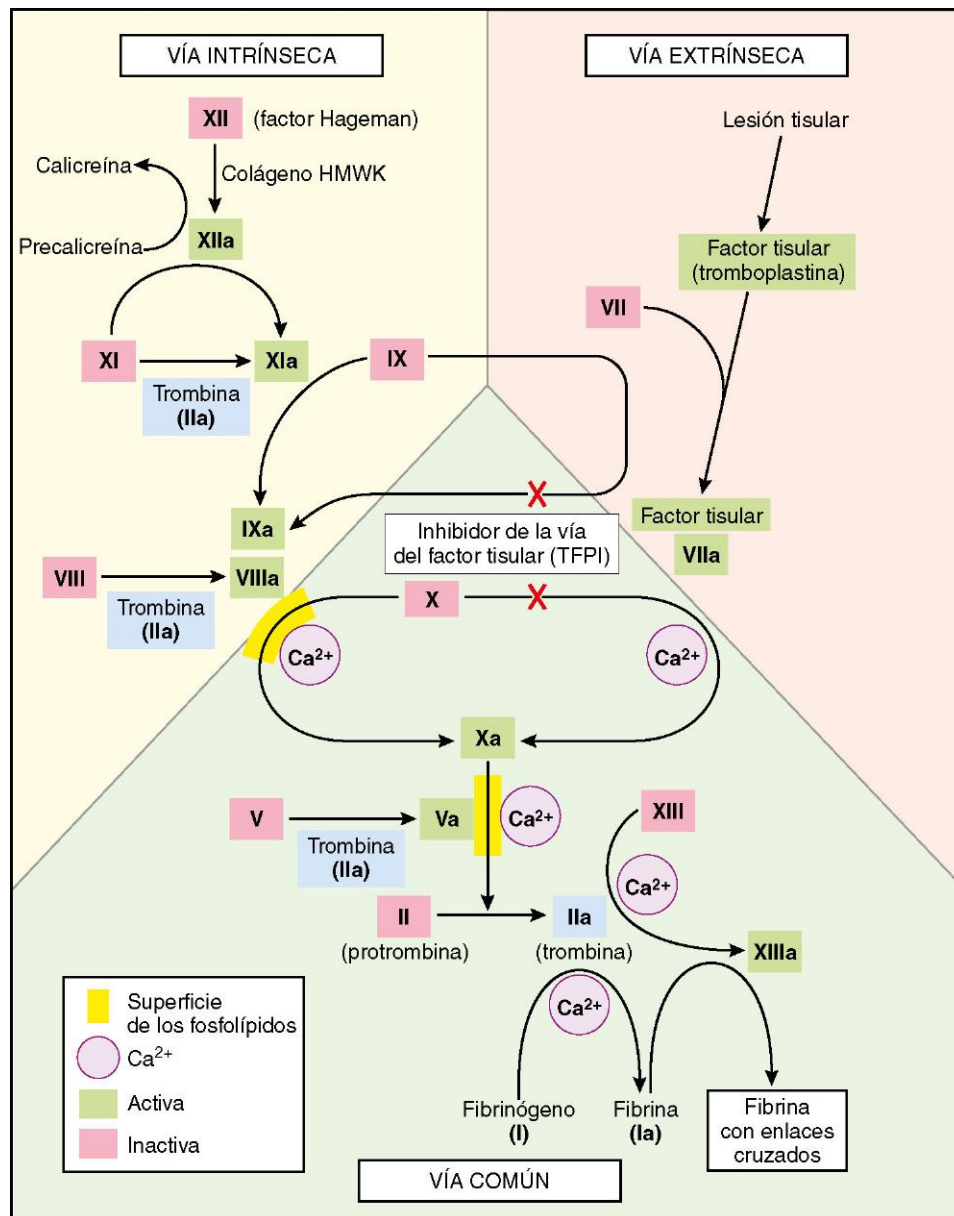


Figura 3-8 La cascada de la coagulación. El factor IX se puede activar gracias al factor XIa o VIIa: en las pruebas de laboratorio, la activación depende principalmente del factor XIa, mientras que *in vivo* parece que el principal activador del factor IX es el factor VIIa. Los factores de los recuadros rojos son moléculas inactivas; los factores activados, que se marcan con una *a* minúscula, se encuentran dentro de los recuadros verdes. Obsérvese que la trombina (factor IIa) (en los recuadros azules claros) contribuye a la coagulación mediante múltiples circuitos de retroalimentación positiva. La X roja indica el punto en el cual el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) inhibe la activación de los factores X y IX por el factor VIIa. FL, fosfolípidos; HMWK, cininógeno de alto peso molecular.

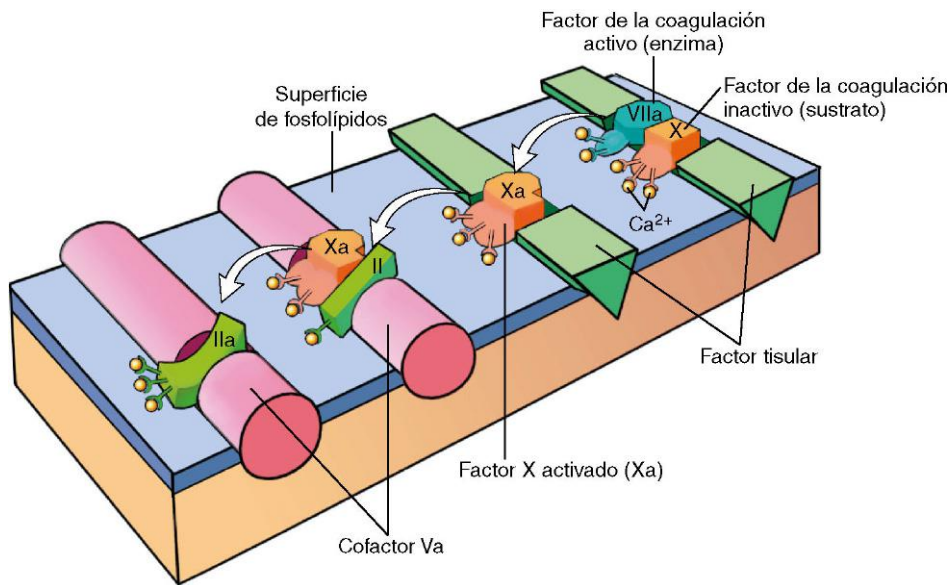


Figura 3-9 Conversión secuencial del factor X a factor Xa a través de la vía extrínseca, seguida de la conversión del factor II (protrombina) a factor IIa (trombina). El complejo de la reacción inicial comprende una proteasa (factor VIIa), un sustrato (factor X) y un acelerador de la reacción (factor tisular) reunidos sobre la superficie de los fosfolípidos plaquetarios. Los iones calcio mantienen unidos los componentes y resultan claves para esta reacción. El factor Xa activado se convierte entonces en el componente proteasa del siguiente complejo de la cascada, que convierte la protrombina en trombina (factor IIa) en presencia de un acelerador de la reacción distinto, el factor Va.

con quelantes del calcio). Como se muestra en la **figura 3-9**, la cascada secuencial de activación se puede comparar con un «baile» de complejos, en el que los factores de la coagulación pasan sucesivamente de una pareja a la siguiente. La capacidad de los factores de la coagulación II, VII, IX y X de ligarse al calcio necesita de la adición de una serie de grupos γ -carboxilo adicionales a algunos residuos de ácido glutámico de estas proteínas por mecanismos enzimáticos. Esta reacción necesita vitamina K como cofactor y se puede antagonizar gracias a fármacos, como la *warfarina*, que se emplea de forma generalizada como anticoagulante.

La coagulación de la sangre se divide tradicionalmente en vías *extrínseca* e *intrínseca*, que convergen en la activación del factor X (v. **fig. 3-8**). La vía *extrínseca* recibió este nombre porque necesita un factor estimulador exógeno (originalmente aportado mediante extractos de tejido); en la vía *intrínseca* solo es necesaria la exposición del factor XII (factor Hageman) a una superficie con carga negativa (basta con un cristal incluso). Sin embargo, esta división es, en gran medida, un artefacto propio de los estudios *in vitro*; de hecho, existen varias interconexiones entre estas dos vías. Fisiológicamente, la *extrínseca* es la más importante en la coagulación que se produce tras una lesión vascular; se activa por el *factor tisular*, una glucoproteína ligada a la membrana y que se expresa en los focos de lesión.

Los laboratorios clínicos valoran la función de estas dos ramas de la vía con dos pruebas estandarizadas:

- El *tiempo de protrombina* (TP) valora la actividad de las proteínas de la vía *extrínseca* (factores VII, X, II y V, y fibrinógeno). El TP se realiza añadiendo fosfolípidos y factor tisular al plasma citratado del paciente (el citrato sódico quela el calcio e impide la coagulación espontánea), tras lo cual se añade calcio y se registra el tiempo hasta que se forma el coágulo de fibrina (en general, 11-13s). Como el factor VII es el factor de la coagulación dependiente de vitamina K con una semivida más corta (apenas 7h), el TP se emplea para orientar el tra-

tamiento de los pacientes con antagonistas de la vitamina K (p. ej., *warfarina*).

- El *tiempo de tromboplastina parcial* (TTP) analiza la actividad de las proteínas de la vía *intrínseca* (factores XII, XI, IX, VIII, X, V y II, y fibrinógeno). El TTP se realiza añadiendo un activador con carga negativa del factor XII (p. ej., cristal) y fosfolípidos al plasma del paciente citratado, tras lo cual se añade calcio y se registra el tiempo que se tarda en formar el coágulo (en general, 28-35s). El TTP es sensible a los efectos anticoagulantes de la heparina y se emplea para monitorizar su eficacia.

Cuando se forma la trombina, no solo cataliza los pasos finales de la cascada de la coagulación, sino que también realiza una amplia gama de efectos sobre los vasos locales y el medio inflamatorio; incluso participa de forma activa en la limitación de la extensión del proceso de hemostasia (**fig. 3-10**). La mayor parte de estos efectos mediados por la trombina se producen a través de los *receptores activados por proteasas* (PAR), que pertenecen a una familia de proteínas con siete dominios transmembranosos. Los PAR aparecen en diversos tipos celulares, como las plaquetas, el endotelio, los monocitos y los linfocitos T. La trombina activa los PAR mediante la unión de sus dominios extracelulares, lo que determina un cambio de forma que activa las proteínas G asociadas. Por tanto, la activación de PAR es un proceso catalítico, lo que explica la impresionante potencia de la trombina para inducir los efectos dependientes de estas moléculas, como el aumento de las propiedades adhesivas de los leucocitos.

Cuando se activa, la cascada de la coagulación debe limitarse de forma estrecha al foco de la lesión para evitar una coagulación inadecuada, e incluso peligrosa, en otros focos del árbol vascular. Además de limitar la activación de los factores a los focos de exposición de los fosfolípidos, la coagulación se controla gracias también a tres grupos generales de anticoagulantes naturales:

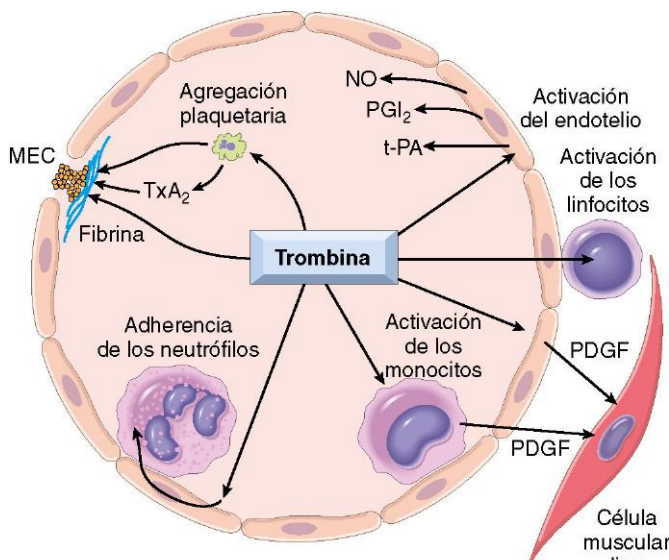


Figura 3-10 Papel de la trombina en la hemostasia y la activación celular. La trombina genera fibrina mediante la degradación del fibrinógeno, activa el factor XIII (que es responsable de la formación de enlaces cruzados en la fibrina para dar lugar a un coágulo insoluble) y activa también varios factores de la coagulación más, con lo que amplifica la cascada de la coagulación (v. fig. 3-8). A través de los receptores activados por proteasas (PAR), la trombina activa: 1) la agregación plaquetaria y la secreción de TxA_2 ; 2) el endotelio, que responde mediante la generación de moléculas de adhesión leucocítica y distintos mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoactivos (NO, PGI_2) o de las citocinas (PDGF), y 3) leucocitos, con lo que aumenta su adherencia al endotelio activado. MEC, matriz extracelular; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PGI_2 , prostaglandina I_2 (prostaciclina); TxA_2 , tromboxano A_2 ; t-PA, activador del plasminógeno de tipo tisular. Véanse las actividades anticoagulantes mediadas por la trombina a través de la trombomodulina en la figura 3-6.

(Por cortesía y con la autorización de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco, San Francisco, California.)

- Las **antitrombinas** (p. ej., antitrombina III) inhiben la actividad de la trombina y de otras proteasas de serina, en concreto los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La antitrombina III se activa mediante la unión de unas moléculas similares a la heparina a las células endoteliales, lo que explica la utilidad clínica de la administración de heparina para limitar la trombosis (v. fig. 3-6).

- Las **proteínas C y S** son dos proteínas dependientes de vitamina K que actúan formando un complejo para inactivar mediante proteólisis los cofactores Va y VIIIa. La activación de la proteína C por la trombomodulina se ha descrito antes; la proteína S es un cofactor para la actividad de la proteína C (v. fig. 3-6).
- El **inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI)** es una proteína secretada por el endotelio (y otras células), que inactiva el factor Xa y los complejos factor tisular-factor VIIa (v. fig. 3-8).

La coagulación activa también una **cascada de fibrinólisis**, que modera el tamaño final del coágulo. La fibrinólisis la realiza, principalmente, la plasmina, que degrada la fibrina e interfiere en su polimerización (fig. 3-11). Los **productos de degradación de la fibrina (PDF)** resultantes también pueden actuar como anticoagulantes débiles. Las concentraciones altas de PDF (en especial de los **dímeros D** derivados de la fibrina) se emplean en el diagnóstico de estados trombóticos anómalos, como la coagulación intravascular diseminada (CID) (v. capítulo 11), la trombosis venosa profunda o la tromboembolia pulmonar (descrita con detalle más adelante).

La plasmina se genera por proteólisis del **plasminógeno**, un precursor del plasma inactivo, bien por acción del factor XII o bien por activadores del plasminógeno (v. fig. 3-11). El activador más importante del plasminógeno es el **activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA)**; esta sustancia se sintetiza, sobre todo, por las células endoteliales y muestra una actividad máxima cuando está unido a la fibrina. La afinidad por la fibrina limita en gran medida la actividad fibrinolítica del t-PA a los focos de trombosis reciente. El **activador de plasminógeno similar a la urocinasa (u-PA)** es otro activador del plasminógeno presente en el plasma y distintos tejidos; puede activar la plasmina en la fase líquida. Además, el plasminógeno puede ser degradado a su forma activa por el producto bacteriano **estreptocinasa**, que se emplea en la clínica para lisar los coágulos en algunos tipos de enfermedades trombóticas. Igual que sucede con cualquier componente regulador potente, la actividad de la plasmina está limitada de forma estrecha. Para prevenir que el exceso de plasmina lise los trombos de forma indiscriminada por todo el cuerpo, la plasmina libre forma rápidamente complejos con la α_2 -antiplasmina circulante y se inactiva (v. fig. 3-11).

Las células endoteliales modulan todavía más el equilibrio entre la coagulación y la anticoagulación mediante la liberación de los **inhibidores del activador del plasminógeno (PAI)**; estas sustancias bloquean la fibrinólisis y consiguen un efecto global procoagulante (v. fig. 3-11). La producción de PAI aumenta por

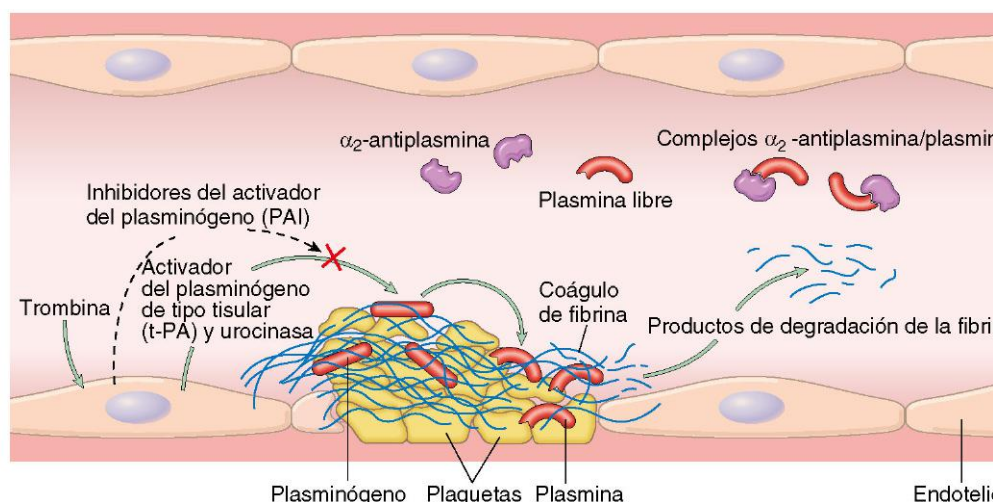


Figura 3-11 El sistema fibrinolítico, en el que se representan diversos activadores e inhibidores del plasminógeno (v. texto).

la actividad de las citocinas inflamatorias (sobre todo del interferón γ) y posiblemente contribuya a la trombosis intravascular asociada a la inflamación grave.

RESUMEN

Factores de la coagulación

- La coagulación tiene lugar mediante la conversión enzimática secuencial de una cascada de proteínas circulantes y sintetizadas a nivel local.
- El factor tisular elaborado en los focos de lesión es el iniciador de la cascada de la coagulación más importante *in vivo*.
- En la fase final de la coagulación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina insoluble, que contribuye a la formación del tapón hemostático definitivo.
- En condiciones normales, la coagulación se limita a los lugares de lesión vascular por
 - la limitación de la activación enzimática a las superficies de fosfolípidos que aportan las plaquetas activadas o el endotelio
 - los anticoagulantes naturales elaborados en los focos de lesión endotelial y durante la activación de la cascada de la coagulación
 - la expresión de la trombomodulina en las células endoteliales normales, que se liga a la trombina y la convierte en un anticoagulante
 - la activación de las vías fibrinolíticas (p. ej., mediante la asociación del activador del plasminógeno tisular con la fibrina)

Trombosis

Tras revisar el proceso de hemostasia normal, se van a valorar las tres alteraciones principales que determinan la formación de trombos (la denominada *triada de Virchow*): 1) lesión endotelial; 2) estasis o flujo turbulento de la sangre, y 3) hipercoagulabilidad de la sangre (fig. 3-12).

Lesión endotelial

La lesión endotelial es una causa importante de trombosis, sobre todo en el corazón y en las arterias, dado que en ellos la

elevada velocidad del flujo podría impedir la coagulación al evitar la adhesión de las plaquetas o diluir los factores de la coagulación. Ejemplos de trombosis relacionada con una lesión endotelial son la formación de trombos en las cavidades cardíacas tras un infarto de miocardio, encima de las placas ulceradas de las arterias con aterosclerosis o en los focos de lesión vascular traumática o inflamatoria (*vasculitis*). La pérdida franca del endotelio expone la MEC subendotelial (lo que permite la adhesión plaquetaria), libera el factor tisular, y reduce la producción local de PGI_2 y activadores del plasminógeno. Sin embargo, es importante recordar que *no es necesaria la denudación o pérdida física del endotelio para contribuir a la formación de la trombosis; cualquier alteración en el equilibrio dinámico de los efectos antitrombóticos y protrombóticos del endotelio puede influir sobre la coagulación localmente*. Por tanto, el endotelio disfuncional elabora una cantidad aumentada de factores procoagulantes (p. ej., moléculas de adhesión plaquetaria, factor tisular, PAI) y sintetiza menos cantidad de moléculas anticoagulantes (p. ej., trombomodulina, PGI_2 , t-PA). La disfunción endotelial se puede inducir mediante distintas agresiones, entre otras la hipertensión, el flujo turbulento de la sangre, los productos bacterianos, las lesiones por radiación, las alteraciones metabólicas como la homocistinuria y la hipercolesterolemia y las toxinas que se absorben del humo del tabaco.

Alteraciones del flujo de la sangre

La *turbulencia* contribuye a la trombosis arterial y cardíaca porque produce lesión o disfunción endoteliales, además de formar contracorrientes y focos locales de estasis. La *estasis* es un factor clave en el desarrollo de trombos venosos. En condiciones de flujo de sangre normal de tipo *laminar*, las plaquetas (y otras células de la sangre) se localizan, principalmente, en el centro de la luz vascular, separadas del endotelio por una capa de plasma de desplazamiento más lento. Por el contrario, la estasis y el flujo turbulento de sangre (caótico) determinan los siguientes efectos perniciosos:

- Ambos inducen la activación de las células endoteliales y aumentan la actividad procoagulante, en parte a través de cambios inducidos por el flujo en la expresión de los genes endoteliales.
- La estasis permite que las plaquetas y los leucocitos entren en contacto con el endotelio cuando el flujo es lento.
- Asimismo, la estasis ralentiza la eliminación de los factores de la coagulación activados y dificulta la llegada a través del flujo de los inhibidores de los factores de la coagulación.

Los flujos turbulento y de la estasis de la sangre contribuyen a la trombosis en distintas situaciones clónicas. Las placas ateroscleróticas ulceradas no solo exponen la MEC subendotelial, sino que también producen turbulencias. Las dilataciones anómalas de la aorta y otras arterias llamadas *aneurismas* generan estasis local y representan un sitio en el que puede desarrollarse trombosis (v. capítulo 9). El infarto agudo de miocardio determina que el miocardio no se contraiga focalmente. El remodelado ventricular tras un infarto más antiguo puede dar lugar a la formación de un aneurisma. En ambos casos, resulta más fácil que se formen trombos murales cardíacos por la estasis local de la sangre (v. capítulo 10). La estenosis de la válvula mitral (p. ej., en la cardiopatía reumática) provoca la dilatación de la aurícula izquierda. Esta dilatación, junto con la fibrilación auricular, genera una importante estasis en las aurículas y representa un lugar importante de formación de trombos. Los *síndromes de hiperviscosidad* (como la *policitemia*) (v. capítulo 11) aumentan la resistencia al flujo y provocan estasis en los vasos pequeños; los eritrocitos deformados de la *drepanocitosis* (v. capítulo 11) provocan oclusiones vasculares y la estasis secundaria predispone también a la trombosis.

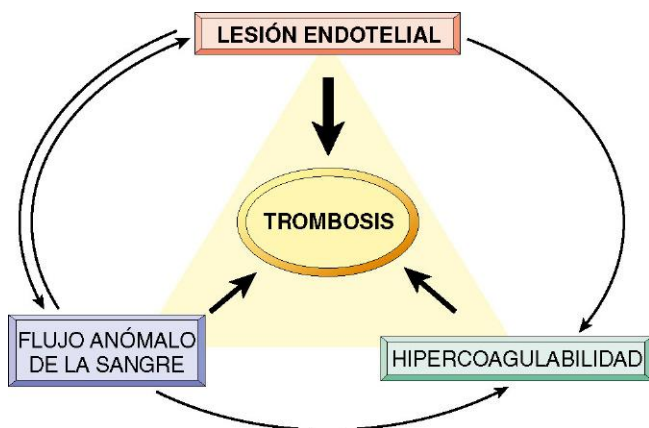


Figura 3-12 Triada de Virchow de la trombosis. La integridad del endotelio es el factor más importante. Las alteraciones de las sustancias procoagulantes o anticoagulantes pueden romper el equilibrio en favor de la trombosis. Las alteraciones del flujo de la sangre (estasis o turbulencia) pueden ocasionar una situación de hipercoagulabilidad de forma directa o indirecta por disfunción endotelial.

Hipercoagulabilidad

La hipercoagulabilidad contribuye con menos frecuencia a la trombosis arterial o intracardíaca, pero es un factor de riesgo importante en la trombosis venosa. Se define de modo laxo como cualquier alteración de las vías de la coagulación que predispone a las personas afectadas a presentar trombosis y se puede clasificar en primaria (genética) o secundaria (adquirida) (tabla 3-2).

La *hipercoagulabilidad primaria (hereditaria)* se suele deber a mutaciones en los genes del factor V y la protrombina:

- Aproximadamente el 2-15% de los caucásicos son portadores de una mutación específica del factor V (llamada la mutación Leiden en recuerdo de la ciudad holandesa donde se describió por vez primera). La mutación altera un residuo de aminoácidos del factor V y determina que sea resistente a la proteína C. Por tanto, se pierde un importante mecanismo contrarregulador antitrombótico. Los heterocigotos tienen un riesgo cinco veces mayor de presentar trombosis venosa, mientras que en los homocigotos el riesgo es 50 veces superior.
- Una sustitución de un nucleótido único (G por A) en la región 3' no traducida del gen de la protrombina es un alelo relativamente frecuente (presente en el 1-2% de la población general). Esta variante induce un aumento de la transcripción de la protrombina y se asocia a un riesgo casi triple de trombosis venosas.
- Otros estados de hipercoagulabilidad primaria menos frecuentes son deficiencias hereditarias de anticoagulantes, como la

antitrombina III o las proteínas C o S. Los pacientes afectados suelen presentar trombosis venosas y tromboembolias de repetición en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta. Las concentraciones elevadas de forma congénita de homocisteína contribuyen a las trombosis arteriales y venosas (y también al desarrollo de aterosclerosis) (v. capítulo 9).

Aunque el riesgo de trombosis solo está ligeramente incrementado en los portadores heterocigóticos del factor V Leiden y la variante del gen de la protrombina, estos factores genéticos tienen un significado importante por dos motivos. En primer lugar, los alelos anómalos tienen una frecuencia suficientemente elevada como para que no sea infrecuente encontrar personas homocigóticas o heterocigóticas compuestos y estos individuos tienen un riesgo muy elevado de sufrir trombosis. Más importante todavía es que los heterocigotos presentan un riesgo superior de presentar trombosis venosas cuando aparecen otros factores adquiridos, como el embarazo, el reposo en cama prolongado y los viajes en avión de larga duración. En consecuencia, *se deben plantear las causas hereditarias de hipercoagulabilidad en personas jóvenes (<50 años), aunque presenten otros factores de riesgo adquiridos.*

La *hipercoagulabilidad secundaria (adquirida)* aparece en muchas situaciones (v. tabla 3-2). En algunas de ellas (p. ej., insuficiencia cardíaca o traumatismo), la estasis y la lesión vascular pueden ser el factor más importante. La hipercoagulabilidad observada en mujeres que emplean anticonceptivos orales o en la situación de hiperestrogenismo asociada al embarazo puede relacionarse con un aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación, con reducción de la síntesis de antitrombina III. En los tumores malignos diseminados, la liberación de productos procoagulantes por el tumor (p. ej., mucina en el adenocarcinoma) predispone a la trombosis. La hipercoagulabilidad descrita en los ancianos se ha explicado por el aumento de la agregación plaquetaria y la menor liberación de PGI₂ en el endotelio. El tabaquismo y la obesidad inducen una hipercoagulabilidad por motivos que todavía no están claros.

Entre los estados de trombophilia adquirida, dos de ellos representan un problema clínico especialmente importante y merecen atención especial:

- *Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (TIH).* Este síndrome aparece hasta en el 5% de los pacientes que reciben heparina *no fraccionada* (para conseguir una anticoagulación terapéutica). Se caracteriza por la aparición de autoanticuerpos que se ligan a complejos de heparina y proteína de la membrana plaquetaria (factor 4 plaquetario) (v. capítulo 11). Aunque no está claro el mecanismo, parece que estos anticuerpos se pueden ligar a unos complejos similares presentes en las superficies de las plaquetas y el endotelio, lo que permite la activación, la agregación y el consumo de las plaquetas (por eso se produce *trombocitopenia*), además de causar lesión endotelial. La consecuencia global es un *estado protrombótico*, incluso durante la administración de heparina y con una baja cantidad de plaquetas. Los compuestos de heparina *fraccionada* de bajo peso molecular más recientes inducen autoanticuerpos con menos frecuencia, aunque pueden provocar trombosis si los mismos ya se hubieran formado.
- *Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos.* Este síndrome tiene unas manifestaciones variadas, entre las que se encuentran trombosis de repetición, abortos reiterados, vegetaciones en las válvulas cardíacas y trombocitopenia; se asocia a autoanticuerpos frente a los fosfolípidos aniónicos (p. ej., cardiolipina) o —de forma más exacta— frente a antígenos de las proteínas plasmáticas que quedan expuestos tras la unión a estos fosfolípidos (p. ej., protrombina). *In vivo*, estos anticuerpos inducen un *estado hipercoagulable*, quizá por inducción de lesión endotelial, por activación directa de las plaquetas o del complemento, o por interacción con los

Tabla 3-2 Estados hipercoagulables

Primarios (genéticos)
Frecuentes (> 1% de la población)
Mutación del factor V (mutación G1691A; factor V Leiden)
Mutación de protrombina (variante G20210A)
5,10-metileno tetrahidrofolato reductasa (mutación homocigótica C677T)
Aumento de las concentraciones de los factores VIII, IX o XI o de fibrinógeno
Infrecuentes
Deficiencia de antitrombina II
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S
Muy infrecuentes
Defectos de la fibrinólisis
Homocistinuria homocigota (deficiencia de cistationina β-sintasa)
Secundarias (adquiridas)
Alto riesgo de trombosis
Reposo en cama o inmovilización prolongados
Infarto de miocardio
Fibrilación auricular
Lesión tisular (cirugía, fractura, quemadura)
Cáncer
Prótesis valvulares cardíacas
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por heparina
Síndrome por anticuerpos antifosfolípidos
Menor riesgo de trombosis
Miocardopatía
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrógenos (embarazo y posparto)
Uso de anticonceptivos orales
Anemia drepanocítica
Tabaquismo

dominios catalíticos de algunos factores de la coagulación. *In vitro* (cuando no existen plaquetas o endotelio), estos anticuerpos interfieren en la formación de complejos de fosfolípidos, de modo que inhiben la coagulación (de ahí su denominación de *anticoagulantes lípidos*). En los pacientes con anticuerpos anticardiolipina, las pruebas serológicas para la sífilis obtienen falsos resultados positivos, dado que el antígeno empleado en la prueba convencional está inmerso en la cardiolipina.

Los pacientes con el síndrome por anticuerpos antifosfolípidos pertenecen a dos grupos. Muchos tienen un *síndrome por antifosfolípidos secundario*, debido a una enfermedad autoinmune bien reconocida, como un lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 4). Los demás afectados solo presentan las manifestaciones de un estado hipercoagulable sin evidencia de otro trastorno autoinmune (*síndrome antifosfolípido primario*). Aunque los anticuerpos antifosfolípidos se asocian a diátesis trombótica, también se encuentran en el 5-15% de las personas aparentemente normales; esto implica que su presencia podría ser necesaria, pero no suficiente, para ocasionar un síndrome por anticuerpos antifosfolípidos florido.

MORFOLOGÍA

Los trombos pueden aparecer en cualquier lugar del aparato cardiovascular. Los arteriales o cardíacos típicamente se originan en focos de lesión endotelial o turbulencia; los venosos lo hacen en focos de estasis. Los trombos se unen de forma focal a la superficie vascular subyacente y tienden a propagarse **hacia** el corazón; por tanto, los arteriales crecen de forma retrógrada desde su punto de inserción, mientras que los venosos se extienden en la misma dirección del flujo de la sangre. La parte que se propaga del trombo suele estar mal anclada y muestra tendencia a fragmentarse y migrar por la sangre en forma de **émbolo**.

Los trombos pueden mostrar unas laminaciones evidentes en el estudio macroscópico (y en el microscópico) llamadas **líneas de Zahn**; estas se producen por la alternancia de capas de plaquetas y fibrina pálidas con las capas más oscuras que contienen eritrocitos. Estas líneas son importantes porque solo se encuentran en los trombos formados dentro de la sangre que fluye, lo que permite distinguir la trombosis ante mórtem de los coágulos no laminados que se producen tras la muerte. Aunque los trombos que se forman en el sistema venoso de «bajo flujo» pueden recordar superficialmente a los coágulos post mórtem, un estudio detallado mostrará laminaciones mal definidas.

Los trombos localizados en las cavidades cardíacas o en la luz de la aorta se llaman **trombos murales**. La contracción anómala del miocardio (arritmias, miocardiopatía dilatada o infarto de miocardio) o las lesiones endomiocárdicas (miocarditis, traumatismos secundarios a catéteres) inducen la formación de trombos murales cardíacos (fig. 3-13, A), mientras que las placas de aterosclerosis ulceradas y los aneurismas determinan la trombosis aórtica (fig. 3-13, B).

Los **trombos arteriales** son relativamente ricos en plaquetas, dado que los procesos que culminan en su aparición (p. ej., lesiones endoteliales) determinan la activación de las plaquetas. Aunque, en general, se superponen sobre una placa de aterosclerosis rota, otras lesiones vasculares (vasculitis, traumatismos) también pueden ser la causa de este cuadro. Los **trombos venosos (flebotrombosis)** con frecuencia se propagan desde cierta distancia hacia el corazón y forman un molde largo dentro de la luz vascular, que muestra tendencia a generar émbolos. El aumento de

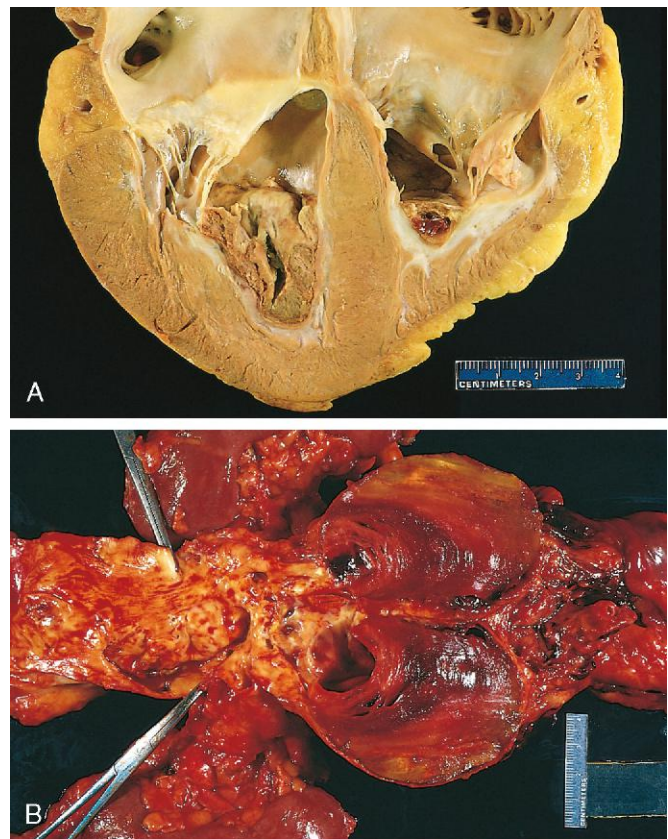


Figura 3-13 Trombos murales. **A.** Trombo en la punta de los ventrículos derecho e izquierdo, que revisten una cicatriz fibrosa blanquecina. **B.** Trombo laminado en un aneurisma de la aorta abdominal dilatada. Numerosos trombos murales friables aparecen también superpuestos sobre lesiones de aterosclerosis evolucionada en la porción más proximal de la aorta (lado izquierdo de la fotografía).

la actividad de los factores de la coagulación está implicado en la génesis de la mayor parte de los trombos venosos, mientras que la función de la activación plaquetaria sería secundaria. Como estos trombos se crean en la circulación venosa lenta, suelen contener más eritrocitos atrapados y por eso tienen un aspecto **rojizo o de trombo por estasis**. Las venas de las extremidades inferiores son el lugar afectado con más frecuencia (90% de las trombosis venosas); sin embargo, pueden aparecer trombos venosos también en las extremidades superiores, el plexo periprostático y las venas ováricas o periuterinas, así como, en circunstancias especiales, también pueden formarse en los senos duros o en las venas porta o hepática.

En la autopsia, los **coágulos post mórtem** a veces se pueden confundir con trombos venosos. Sin embargo, los primeros son gelatinosos y, como los eritrocitos se sedimentan, muestran una parte declive rojo oscuro y otra superior amarillenta con aspecto de «grasa de pollo»; además, en general, no se encuentran anclados en la pared vascular subyacente. Por el contrario, los trombos rojos son firmes y están anclados focalmente a las paredes vasculares, además de contener hebras grisáceas por la fibrina depositada.

Los trombos que se desarrollan en las válvulas cardíacas se llaman **vegetaciones**. Las infecciones bacterianas o fúngicas transmitidas por vía hematógena pueden ocasionar lesiones vasculares, que conducen al desarrollo de grandes masas trombóticas (**endocarditis infecciosa**) (v. capítulo 10).

También se pueden encontrar vegetaciones estériles sobre las válvulas no infectadas en los estados de hipercoagulabilidad —las lesiones de la denominada **endocarditis trombótica no bacteriana** (v. capítulo 10)—. Es menos frecuente que aparezca una **endocarditis verrugosa** estéril (**endocarditis de Libman-Sacks**) en pacientes con un lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 4).

Evolución del trombo

Si el paciente sobrevive a un episodio trombótico inicial, en los días a semanas posteriores el trombo evolucionará a través de alguna combinación de los siguientes cuatro procesos:

- **Propagación.** El trombo aumenta de tamaño por la incorporación de más plaquetas y fibrina, lo que aumentará el riesgo de oclusión vascular o embolización.
- **Embolización.** Parte del trombo o su totalidad se suelta y es transportada a otro lugar de la vasculatura.
- **Disolución.** Cuando el trombo se forma, la activación de los factores fibrinolíticos puede determinar una retracción rápida y la disolución completa. En los más antiguos, la extensa polimerización de la fibrina determina que los trombos sean mucho más resistentes a la proteólisis inducida por la plasmina y la lisis no tiene efecto. Esta resistencia adquirida a la lisis tiene importancia clínica, dado que la administración terapéutica de fármacos fibrinolíticos (p. ej., t-PA en pacientes con una trombosis coronaria aguda) no suele ser eficaz, salvo que se realice a las pocas horas de la formación del trombo.
- **Organización y recanalización.** Los trombos más antiguos se organizan por el crecimiento de células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos en el trombo rico en fibrina (fig. 3-14). Con el tiempo se formarán canales capilares, que —en un grado limitado— crearán conductos en toda la longitud del trombo, restableciendo así la continuidad de la luz original. La posterior recanalización puede llegar a convertir el trombo en una masa vascularizada de tejido conjuntivo, que se acaba incorporando a la pared del vaso remodelado. En ocasiones, en lugar de organizarse, el centro del trombo sufre una digestión enzimática, posiblemente por la liberación por parte de los leucocitos atrapados de enzimas lisosómicas. Si se produce una diseminación bacteriana, el contenido del trombo degradado se comporta como un

medio de cultivo ideal y la infección que tiene lugar puede debilitar la pared vascular, con la consiguiente formación de un *aneurisma micótico* (v. capítulo 9).

Correlación clínica

La importancia clínica de los trombos radica en que provocan la *obstrucción de las arterias y venas, y pueden ocasionar émbolos*. El efecto que mayor repercusión clínica tiene depende del lugar de la trombosis. Así, aunque los trombos venosos pueden producir congestión y edema en los lechos vasculares distales a la obstrucción, son los más preocupantes porque pueden ocasionar embolias pulmonares y provocar la muerte del paciente. En el caso de los trombos arteriales es posible que se produzca su embolización y que ocasionen infartos del tejido, si bien su tendencia a obstruir vasos (p. ej., en los vasos coronarios y cerebrales) es mucho más importante.

Trombosis venosa (flebotrombosis). La mayoría de los trombos venosos se localizan en las venas superficiales o profundas de la pierna. Los trombos de las venas superficiales suelen afectar al sistema de la safena, sobre todo en personas con varices; es raro que produzcan embolias, pero pueden ocasionar dolor, así como provocar congestión y tumefacción local por las alteraciones del retorno venoso, lo que predispone al desarrollo en la piel suprayacente de infecciones y *úlceras varicosas*. Las TVP de las *venas de mayor calibre de las piernas o por encima de la articulación de la rodilla* (p. ej., venas femorales, poplíteas e ilíacas) son más graves por la tendencia a que se produzca su embolización. Aunque estas TVP pueden ocasionar dolor y edema local, la obstrucción venosa se suele evitar gracias a los canales colaterales. En consecuencia, las TVP son asintomáticas por completo en *aproximadamente el 50% de los pacientes* y se reconocen exclusivamente cuando han ocasionado una embolia pulmonar.

Las TVP de las extremidades inferiores se asocian a estasis y estados de hipercoagulabilidad, como se ha comentado antes (v. tabla 3-2); por eso, entre los factores predisponentes frecuentes están la insuficiencia cardíaca congestiva, el reposo en cama prolongado y la inmovilización; estos dos últimos factores reducen el efecto de ordeño de los músculos de las piernas y retrasan así el retorno venoso. Los traumatismos, las cirugías y las quemaduras no solo determinan la inmovilización del paciente, sino que también se asocian a lesiones vasculares, liberación de sustancias procoagulantes, aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y reducción de la producción de t-PA. Muchos factores contribuyen a la diátesis trombótica del embarazo; además del riesgo de infusión de líquido amniótico hacia la circulación en el momento del parto, la presión ocasionada por el feto en crecimiento y el útero puede provocar estasis en las venas de las piernas, y el final del embarazo y el posparto son períodos asociados a hipercoagulabilidad. La liberación de sustancias procoagulantes asociadas al tumor es responsable, en gran medida, del aumento del riesgo de fenómenos tromboembólicos observado en los cánceres diseminados, que, en ocasiones, se conoce como *tromboflebitis migratoria* por la tendencia a afectar de forma temporal a diversos lechos venosos; también se llama *síndrome de Trousseau*, en recuerdo de Armand Trousseau, que describió el proceso y lo padeció en persona. Independientemente de la situación clínica específica, el riesgo de TVP aumenta en las personas mayores de 50 años.

Aunque los distintos procesos que predisponen a la trombosis se reconocen bien, el fenómeno sigue siendo impredecible. Se produce con una frecuencia demasiado elevada en personas sanas y con capacidad de deambulación sin ninguna alteración o provocación aparente. Es igualmente importante recordar que la trombosis asintomática (y posiblemente su resolución posterior) es bastante más habitual de lo que se aprecia en general.

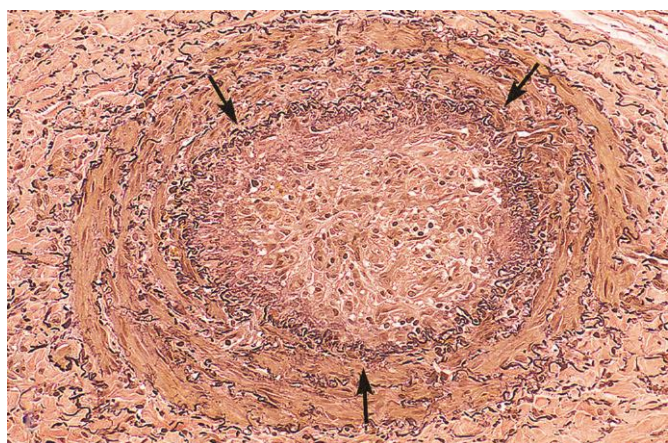


Figura 3-14 Imagen de pequeño aumento de una arteria trombada teñida para ver tejido elástico. La luz original viene marcada por la lámina elástica interna (flechas) y está totalmente ocupada por un trombo organizado.

RESUMEN

Trombosis

- La aparición de trombos se suele relacionar con uno o más componentes de la tríada de Virchow:
 - lesión endotelial (p. ej., por toxinas, hipertensión, inflamación o productos metabólicos)
 - alteraciones del flujo de la sangre, estasis o turbulencias (p. ej., secundarias a aneurismas, placas ateroscleróticas)
 - hipercoagulabilidad: bien primaria (p. ej., factor V Leiden, aumento de la síntesis de protrombina, deficiencia de antitrombina III) o secundaria (p. ej., reposo en cama prolongado, lesiones tisulares, tumores malignos)
- Es posible que se produzca la propagación, la resolución, la organización o la embolización de los trombos.
- La trombosis provoca lesiones tisulares por la oclusión de los vasos locales o por embolización distal.

Coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) es la aparición súbita o gradual de una trombosis generalizada en la microcirculación. Se asocia a trastornos que van desde las complicaciones obstétricas a los tumores malignos evolucionados. Los trombos suelen ser microscópicos, pero son tan numerosos que provocan una insuficiencia circulatoria, sobre todo en el encéfalo, en los pulmones, en el corazón y en los riñones. El problema se complica debido a que la trombosis extensa a nivel microvascular consume plaquetas y proteínas de la coagulación (por eso este proceso se conoce también como *coagulopatía por consumo*) y, al tiempo, se activan los mecanismos de la fibrinólisis. Por tanto, un trastorno inicial de tipo trombótico puede evolucionar a una catástrofe hemorrágica. Es importante recordar que *la CID no es una enfermedad primaria sino una posible complicación de múltiples trastornos que se asocian a una activación generalizada de la trombina*. Se describe más detalladamente junto con las diátesis hemorrágicas en el capítulo 11.

EMBOLIA

Un *émbolo* es una masa intravascular sólida, líquida o gaseosa, que es transportada por la sangre hacia un lugar alejado de su punto de origen. La inmensa mayoría de los émbolos se deben a un trombo desplazado —por eso se habla de *tromboembolia*—. Otros tipos menos frecuentes de émbolos son las gotículas de grasa, las burbujas de aire o nitrógeno, los restos de aterosclerosis (*émbolos de colesterol*), los fragmentos de tumor, partículas de médula ósea y líquido amniótico. Es inevitable que los émbolos queden alojados en los vasos que resultan demasiado pequeños para permitir su paso, lo que determina su oclusión parcial o completa; en función del lugar de origen, los émbolos pueden alojarse en cualquier zona del árbol vascular. La consecuencia principal de la embolización sistémica es una necrosis isquémica (*infarto*) de los tejidos distales, mientras que la embolización en la circulación pulmonar puede producir hipoxia, hipotensión e insuficiencia cardíaca derecha.

Tromboembolia pulmonar

La incidencia de embolias pulmonares es de 2-4 casos por cada 1.000 pacientes hospitalizados. Aunque la frecuencia de émbolos

pulmonares (EP) mortales ha disminuido del 6 al 2% en los últimos 25 años, este cuadro sigue siendo responsable de unas 200.000 muertes anuales en EE. UU. En más del 95% de los casos, los émbolos venosos se originan a partir de trombos localizados en las venas profundas de las piernas proximales a la fosa poplítea; es menos frecuente la embolización originada en trombos de la extremidad más distal.

Los trombos fragmentados de una TVP son transportados a través de unos canales cada vez más grandes y suelen atravesar el lado derecho del corazón antes de quedar detenidos en la vasculatura pulmonar. Según el tamaño, un EP puede ocluir la arteria pulmonar principal, quedarse alojado en la bifurcación de las arterias pulmonares derecha e izquierda (*émbolo en silla de montar*) o llegar a las arteriolas más pequeñas (fig. 3-15). Es frecuente que se produzcan múltiples émbolos, que pueden aparecer de forma secuencial o como una ducha de émbolos pequeños a partir de un único trombo grande; *un paciente que ha padecido un EP tiene un riesgo aumentado de sufrir más*. En ocasiones poco frecuentes, un émbolo puede atravesar una comunicación interauricular o interventricular y alcanzar la circulación sistémica (*embolia paradójica*). En el capítulo 12 se describe más detalladamente el EP; sus principales características clínicas y patológicas son las siguientes:

- La mayor parte de los EP (60-80%) son pequeños y no provocan manifestaciones clínicas. Con el tiempo se organizan y se incorporan a la pared vascular; en algunos casos, la organización de los émbolos determina la aparición de unas *mallas fibrosas*.
- En el otro extremo del espectro, un émbolo grande que obstruye una arteria pulmonar principal puede ocasionar una muerte súbita.
- La obstrucción por émbolos de las arterias de mediano calibre y la posterior rotura de los capilares que sufren anoxia de forma secundaria pueden originar una hemorragia pulmonar. Esta embolización no suele ocasionar un infarto pulmonar, dado que el área recibe sangre a través de la circulación bronquial intacta (circulación doble). Sin embargo, un émbolo similar en un paciente con insuficiencia cardíaca izquierda (que determina una reducción de la perfusión a través de la arteria bronquial) puede provocar un infarto pulmonar.
- Las embolias en las ramas arteriolas de pequeño calibre pulmonares terminales suelen causar infarto.
- La aparición a lo largo del tiempo de múltiples embolias puede ocasionar hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha (*cor pulmonale*).



Figura 3-15 Émbolo procedente de un trombo de las venas profundas de la extremidad inferior alojado en una rama de la arteria pulmonar.

Tromboembolia sistémica

La mayor parte de los émbolos sistémicos (80%) se originan en trombos murales intracardíacos; dos tercios se asocian a infartos del ventrículo izquierdo, y otro 25%, a una dilatación de la aurícula izquierda (p. ej., secundaria a una valvulopatía mitral). Los demás se originan a partir de aneurismas aórticos, trombos que revisten placas de aterosclerosis ulceradas, vegetaciones valvulares fragmentadas (v. capítulo 10) o en el sistema venoso (*émbolos paradójicos*); el 10-15% de los émbolos sistémicos son de origen desconocido.

A diferencia de los émbolos venosos, que se suelen alojar en los pulmones, los arteriales pueden llegar prácticamente a cualquier zona; el lugar en el que se acaban alojando depende evidentemente de aquel en el que se originan y de las velocidades relativas de flujo en los tejidos distales. Entre los lugares frecuentes de embolización arteriolar están las extremidades inferiores (75%) o el sistema nervioso central (10%); los intestinos, los riñones y el bazo son dianas menos frecuentes. Las consecuencias de la embolización dependen del calibre del vaso ocluido, del riego colateral y de la vulnerabilidad del tejido afectado a la hipoxia. Es frecuente que los émbolos arteriales queden alojados en arterias terminales y provoquen infartos.

Embolia grasa

Las lesiones por aplastamiento de los tejidos blandos o la rotura de los sinusoides vasculares medulares (fractura de huesos largos) libera glóbulos microscópicos de grasa hacia la circulación. Las embolias de grasa y médula son hallazgos incidentales frecuentes tras realizar una reanimación cardiopulmonar enérgica, pero posiblemente tengan poca importancia clínica. De un modo similar, aunque se encuentran embolias de grasa y médula ósea en el 90% de los pacientes con traumatismos esqueléticos graves (fig. 3-16, A), menos del 10% de ellos presentan alguna clínica relacionada. Sin embargo, una minoría de pacientes desarrollan un *síndrome de embolia grasa* sintomático, caracterizado por *insuficiencia pulmonar, síntomas neurológicos, anemia, trombocitopenia y un exantema petequial difuso, que resulta mortal en el 10% de los casos*. Los signos y síntomas clínicos se manifiestan entre 1 y 3 días después de que se produzca la lesión, con aparición súbita de disnea, taquipnea, taquicardia, irritabilidad e intranquilidad, que pueden evolucionar con rapidez a delirio o coma.

La patogenia del síndrome de embolia grasa depende tanto de la obstrucción mecánica como de las lesiones bioquímicas. Los microémbolos de grasa ocluyen la microvasculatura cerebral y pulmonar, tanto de forma directa como al activar la agregación plaquetaria. Este efecto pernicioso se agrava por la liberación de ácidos grasos de los glóbulos grasos, lo que provoca una lesión tóxica en el endotelio local. La activación de las plaquetas y el reclutamiento de los granulocitos (con liberación de radicales libres, proteasas y eicosanoides) (v. capítulo 2) completan el daño vascular. Como los lípidos se disuelven por la acción de los agentes empleados en el procesamiento de los tejidos, para demostrar la presencia de microglóbulos de grasa es preciso emplear técnicas especializadas (cortes congelados y tinciones para grasa), salvo que se acompañen de elementos medulares.

Embolia de líquido amniótico

La embolia de líquido amniótico es una complicación infrecuente y grave del parto y del posparto inmediato (1 de cada 40.000 partos). La mortalidad se aproxima al 80%, lo que convierte a este proceso en la causa de muerte materna más frecuente en el mundo desarrollado; este trastorno explica el 10% de las muertes maternas en EE. UU. y el 85% de las supervivientes sufren alguna forma de deficiencia neurológica permanente. La aparición se caracteriza por disnea intensa súbita, cianosis y

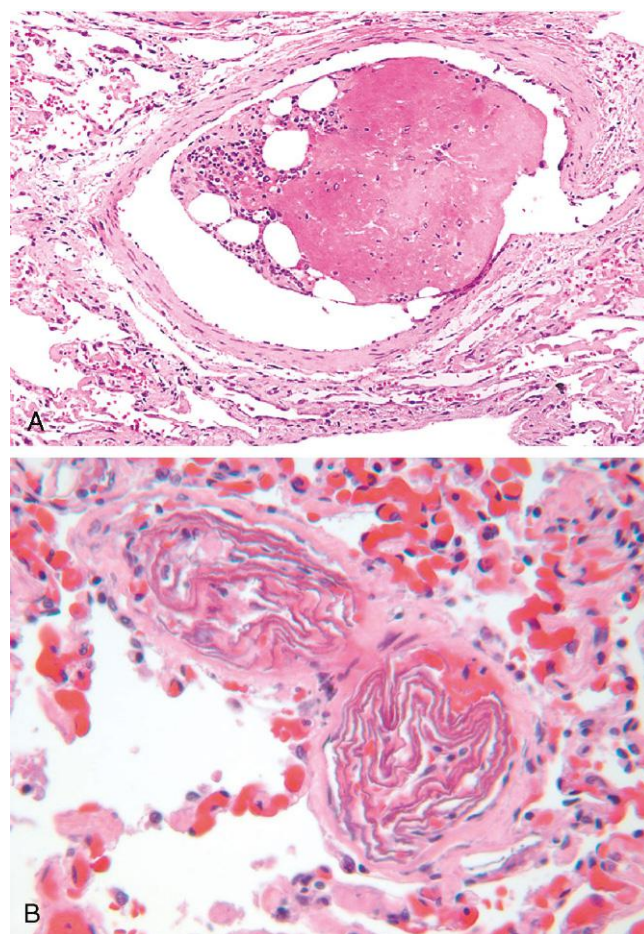


Figura 3-16 Tipos poco frecuentes de émbolo. **A.** Émbolo de médula ósea. El émbolo está constituido por médula hematopoyética y células adiposas medulares (espacios claros) que están unidas al trombo. **B.** Émbolo de líquido amniótico. Dos pequeñas arteriolas pulmonares están llenas de remolinos laminados de células escamosas fetales. El pulmón circundante aparece edematoso y congestivo.

(Por cortesía de la Dra. Beth Schwartz, Baltimore, Maryland.)

shock hipotensivo, tras los cuales aparecen convulsiones y coma. Si la paciente sobrevive a la crisis inicial, es típica la aparición de edema pulmonar, junto con una CID (aproximadamente en la mitad de los casos) secundaria a la liberación de sustancias trombógenas del líquido amniótico.

La causa subyacente es la entrada de líquido amniótico (y de su contenido) a la circulación materna a través de desgarros en las membranas placentarias y/o rotura de la vena uterina. El análisis histológico muestra la presencia de células escamosas descamadas de la piel fetal, vello de tipo lanugo, grasa del unto sebáceo y mucina originada en el epitelio de la vía respiratoria o del tubo digestivo del feto dentro de la microcirculación pulmonar de la madre (fig. 13-16, B). Otros hallazgos son un importante edema pulmonar, daño alveolar difuso (v. capítulo 12) y trombos de fibrina a nivel sistémico causados por la CID.

Embolia gaseosa

Las burbujas de aire dentro de la circulación pueden fusionarse y obstruir el flujo, ocasionando lesiones isquémicas distales. Por tanto, la presencia de un pequeño volumen de aire atrapado dentro de una arteria coronaria en la cirugía de derivación de la misma o introducido en la circulación arterial cerebral durante una intervención neuroquirúrgica realizada con el paciente sentado en posición erecta puede ocluir el flujo, con consecuencias terribles.

Los émbolos gaseosos venosos pequeños no tienen repercusiones negativas, pero se puede producir la entrada de suficiente aire dentro de la circulación pulmonar durante las intervenciones obstétricas o como consecuencia de un traumatismo de la pared torácica como para provocar hipoxia; los émbolos venosos de gran tamaño pueden causar parada cardíaca y muerte.

Una forma especial de embolia gaseosa se llama *enfermedad por descompresión* y se debe a los cambios súbitos que se producen en la presión atmosférica. Así, los buceadores, los trabajadores de la construcción subacuática y las personas que ascienden con rapidez en aeronaves no presurizadas corren el riesgo de presentar esta entidad. Cuando se respira aire a altas presiones (p. ej., durante una inmersión profunda en el mar), se disuelve una mayor cantidad de gas (sobre todo nitrógeno) en la sangre y los tejidos. Cuando, posteriormente, el buzo asciende (se despresuriza) con demasiada rapidez, el nitrógeno se expande en los tejidos y forma burbujas cuando deja de estar disuelto en la sangre y da lugar a émbolos de gas, que provocan isquemia tisular. La rápida formación de las burbujas de gas dentro de los músculos esqueléticos y de los tejidos de soporte intraarticulares y periarticulares produce el doloroso cuadro denominado «trancazo» (*bend* en inglés, llamado así entre 1880 y 1890 porque la persona afectada arquea la espalda de un modo similar a una pose femenina que era frecuente en la época, que se conocía como *curva griega* [*Grecian bend*]). Las burbujas de gas dentro de los vasos pulmonares provocan edema, hemorragias y atelectasias o enfisema focal, lo que conduce a una dificultad respiratoria, conocida como *asfixia*. La forma más crónica de la enfermedad por descompresión se llama *enfermedad de caisson* (este nombre alude a los pozos de cimentación subacuáticos, o *caissons*, presurizados que se utilizan durante la construcción de los puentes), en la cual se producen embolias repetidas o persistentes de gas en los huesos, con la consiguiente necrosis isquémica multifocal. La cabeza del fémur, la tibia y el húmero son las localizaciones más afectadas.

La enfermedad por descompresión aguda se trata colocando a las personas que la padecen en una cámara de alta presión, para conseguir que el gas se disuelva de nuevo. La posterior descompresión lenta permite que el gas se reabsorba de forma gradual y se espire, de modo que no se vuelvan a formar burbujas obstructivas.

RESUMEN

Embolia

- Un émbolo es una masa sólida, líquida o gaseosa que es transportada por la sangre a un lugar alejado de su origen; la mayoría son trombos desprendidos.
- La embolia pulmonar se origina, principalmente, en trombos de las venas profundas de la extremidad inferior; los efectos dependen fundamentalmente del tamaño del émbolo y del lugar en que quede alojado. Las consecuencias pueden incluir insuficiencia cardíaca derecha, hemorragia o infarto pulmonar, o muerte súbita.
- Las embolias sistémicas proceden sobre todo de trombos murales o valvulares cardíacos, aneurismas de aorta o placas de aterosclerosis; la aparición de un infarto tisular tras una embolia depende del lugar de embolización y de la existencia o no de circulación colateral.

INFARTO

Un infarto es un área de necrosis isquémica secundaria a la oclusión del riego sanguíneo del tejido afectado; el proceso mediante el cual se forman estas lesiones se llama también *infarto*, y es

una causa frecuente y muy importante de enfermedad clínica. Aproximadamente el 40% de las muertes que se producen en EE. UU. se deben a la enfermedad cardiovascular y la mayor parte de ellas se relacionan con infartos cardíacos o cerebrales. El infarto pulmonar es una complicación clínica frecuente, el infarto intestinal suele ser mortal y la necrosis isquémica de las extremidades distales (*gangrena*) provoca una notable morbilidad en los diabéticos.

La trombosis o la embolia arteriales subyacen en la inmensa mayoría de los infartos. Otras causas menos frecuentes de obstrucción arterial son el vasoespasmo, la expansión de un ateroma secundaria a una hemorragia intraplaca y la compresión extrínseca de un vaso, como sucede cuando existe un tumor, un aneurisma disecante de aorta o edema en un espacio delimitado (p. ej., en el síndrome del compartimento tibial anterior). Otras causas menos frecuentes de infarto tisular son la torsión de los vasos (p. ej., en la torsión testicular o los vólvulos intestinales), la rotura traumática de los vasos y el atrapamiento en un saco herniario. Aunque la trombosis venosa también puede ocasionar un infarto, su resultado más frecuente es una simple congestión; es típico que se abran con rapidez canales de derivación suficientes para recuperar el flujo de salida y conseguir normalizar el flujo de entrada arterial. Por esto, los infartos secundarios a una trombosis venosa suelen producirse solo en órganos con una única vena eferente (p. ej., testículos u ovarios).

MORFOLOGÍA

Los infartos se clasifican en función de su color (que indica la intensidad de la hemorragia) y la presencia o ausencia de infección microbiana. Así, pueden ser **rojos (hemorrágicos)** o **blancos (anémicos)** y también **sépticos** o **asépticos**.

Los **infartos rojos** (fig. 3-17, A) se producen: 1) en la oclusión venosa (como en la torsión ovárica); 2) en los tejidos laxos (p. ej., pulmón) en los que se puede acumular sangre en las zonas infartadas; 3) en los tejidos con **circulación doble**, como los pulmones y el intestino delgado, en los que es típica una perfusión parcial inadecuada por el riego arterial colateral; 4) en tejidos con congestión previa (como consecuencia de un flujo de salida venoso lento), y 5) cuando se recupera el flujo tras un infarto (p. ej., tras una angioplastia de una obstrucción arterial).

Los **infartos blancos** se producen en las oclusiones arteriales de órganos sólidos con una circulación arterial terminal (p. ej., corazón, bazo y riñón) y en los que la densidad tisular limita el paso de la sangre de los lechos vasculares adyacentes permeables (fig. 3-17, B). Los infartos suelen adoptar forma de cuña, el vaso ocluido se encuentra en la punta y la periferia del órgano se corresponde con la base (fig. 3-17); cuando la base se encuentra en una superficie serosa, con frecuencia existe un exudado fibrinoso suprayacente. Los márgenes laterales pueden ser irregulares, como reflejo del flujo de vasos adyacentes. Los márgenes de los infartos agudos típicamente están mal definidos y son ligeramente hemorrágicos; con el tiempo se van definiendo mejor por un estrecho ribete de hiperemia secundaria a la inflamación.

Los infartos causados por oclusión arterial en órganos sin una circulación doble se van haciendo cada vez más pálidos y se definen mejor con el tiempo (v. fig. 3-17, B). Por el contrario, en los pulmones y otros órganos esponjosos lo habitual son los infartos hemorrágicos (v. fig. 3-17, A). Los eritrocitos extravasados de los infartos hemorrágicos son fagocitados por los macrófagos y el hierro hemo se convierte en hemosiderina intracelular. Una cantidad pequeña no determina ningún color



Figura 3-17 Infartos rojo y blanco. **A.** Infarto pulmonar hemorrágico con forma de cuña (infarto rojo). **B.** Infarto pálido bien delimitado en el bazo (infarto blanco).

apreciable en el tejido, pero las hemorragias extensas dejan un residuo pardo firme.

En la mayor parte de los tejidos, el principal hallazgo histológico asociado al infarto es la **necrosis isquémica coagulativa** (v. capítulo 1). Se empieza a observar una respuesta inflamatoria alrededor de los márgenes del infarto en unas pocas horas y, en general, está bien definida en 1-2 días. Al final, a la inflamación le sigue la reparación, que comienza por los márgenes conservados (v. capítulo 2). En algunos tejidos se puede producir regeneración parenquimatosa en la periferia del infarto, porque aquí se ha conservado la arquitectura del estroma subyacente. Sin embargo, la mayor parte de los infartos acaban sustituidos por una cicatriz (fig. 3-18). El encéfalo es una excepción a estas reglas generales; el tejido isquémico del sistema nervioso central sufre una **necrosis por licuefacción** (v. capítulo 1).

Los infartos sépticos se observan cuando se produce la embolización de las vegetaciones de las válvulas cardíacas infectadas o cuando se produce la diseminación del tejido necrótico por microbios. En estos casos, el infarto se convierte en un **absceso** con la correspondiente respuesta inflamatoria de mayor intensidad (v. capítulo 2).

Factores que influyen sobre el desarrollo de un infarto. Los efectos de la oclusión vascular pueden ser nulos o determinar una necrosis tisular con disfunción orgánica y, en ocasiones, la muerte. Esta amplia gama de evoluciones viene determinada por: 1) la anatomía de la irrigación; 2) el tiempo durante el cual se desarrolla la oclusión; 3) la vulnerabilidad intrínseca del tejido afectado a la lesión isquémica, y 4) el contenido de oxígeno en la sangre.

- **Anatomía de la irrigación.** La presencia o ausencia de un aporte alternativo de sangre es el factor más importante a la hora de determinar si la oclusión de un vaso concreto provoca lesiones. La irrigación doble de los pulmones por las arterias pulmonares y bronquiales hace que una obstrucción de las arteriolas pulmonares no produzca un infarto pulmonar, salvo que también esté comprometida la circulación bronquial. Del mismo modo, el hígado, que recibe sangre de la arteria hepática y la vena porta, y la mano y el antebrazo, con sus arterias radial y cubital paralelas, son resistentes al infarto. Por el contrario, el riñón y el bazo cuentan con una circulación arterial terminal y la obstrucción arterial suele ocasionar un infarto en estos tejidos.
- **Velocidad de la oclusión.** Las oclusiones que aparecen de forma lenta tienen menos riesgo de producir un infarto porque dejan tiempo para que se desarrollen aportes vasculares colaterales. Por ejemplo, unas pequeñas anastomosis entre las arteriolas, que normalmente tienen poco flujo, interconectan las tres arterias coronarias principales. Cuando una arteria coronaria se ocluye de forma lenta (p. ej., por una placa aterosclerótica estenosante), el flujo a través de esta *circulación colateral* puede aumentar lo suficiente como para evitar un infarto —incluso si la arteria original se ocluye por completo—.
- **Vulnerabilidad del tejido a la isquemia.** Las neuronas sufren lesiones irreversibles cuando se quedan sin aporte de sangre solo durante 3-4 min. Las células miocárdicas, aunque más resistentes que las neuronas, mueren en solo 20-30 min de isquemia. Por el contrario, los fibroblastos del miocardio siguen viables tras muchas horas de isquemia.
- **Hipoxemia.** Es evidente que un contenido de oxígeno en la sangre demasiado bajo (sea cual sea su causa) aumenta la probabilidad de infarto y su extensión.

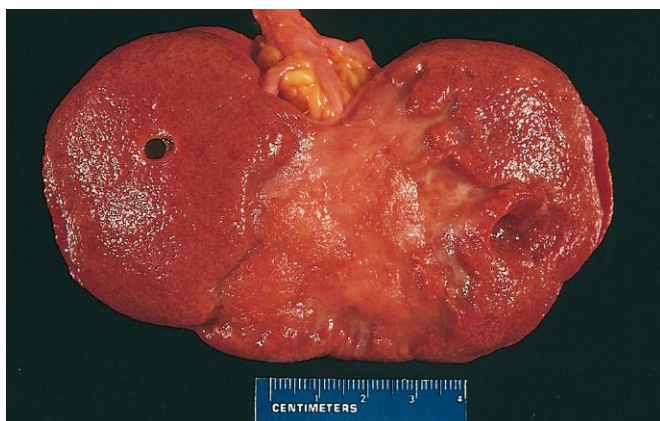


Figura 3-18 Infarto renal antiguo, sustituido por una extensa cicatriz fibrótica.

RESUMEN

Infarto

- Los infartos son áreas de necrosis isquémica que suelen deberse a una oclusión arterial (relacionada típicamente con trombosis o embolización); la obstrucción del flujo venoso de salida es una causa menos frecuente.
- Los infartos secundarios a una oclusión venosa o que afectan a tejidos esponjosos suelen ser hemorrágicos (rojos), mientras que los causados por oclusión arterial en tejidos compactos son pálidos (blancos).
- Que una oclusión vascular ocasione o no el infarto del tejido viene determinado por el aporte de sangre a través de colaterales, por la velocidad a la que se desarrolla la obstrucción, por la susceptibilidad intrínseca del tejido a la lesión isquémica y por la oxigenación de la sangre.

SHOCK

El shock es la vía final común de varios acontecimientos potencialmente mortales, como desangrarse, sufrir quemaduras o traumatismos extensos o padecer un infarto de miocardio, una embolia pulmonar y septicemia. Sea cual sea la causa, *el shock se caracteriza por una hipoperfusión sistémica de los tejidos; se puede deber a una reducción del gasto cardíaco o de la volemia circulante eficaz*. Entre las consecuencias se encuentran *alteraciones de la perfusión tisular e hipoxia celular*. Aunque inicialmente el shock es reversible, su presencia prolongada acaba ocasionando lesiones tisulares irreversibles que con frecuencia resultan mortales.

Las formas más frecuentes de shock se pueden agrupar en tres categorías patógenas (tabla 3-3):

- El *shock cardíaco* se debe a un bajo gasto cardíaco secundario a un fracaso de la bomba miocárdica. Puede deberse a una lesión del miocardio (infarto), arritmias ventriculares, compresión extrínseca (taconamiento cardíaco) (v. capítulo 10) u obstrucción del flujo de salida (p. ej., embolia pulmonar).
- El *shock hipovolémico* se debe a un bajo gasto cardíaco secundario a la pérdida de volumen de sangre o plasma (p. ej., en relación con hemorragia o pérdida de líquido por quemaduras graves).
- El *shock séptico* se debe a una vasodilatación arterial con estancamiento de sangre venosa secundaria a la respuesta inmunitaria sistémica frente a una infección microbiana. A continuación, se comenta su compleja patogenia.

Con menos frecuencia, el shock se puede deber a una pérdida del tono vascular asociada a la anestesia o secundaria a una lesión medular (*shock neurógeno*). El *shock anafiláctico* se debe a la vasodilatación sistémica y al aumento de la permeabilidad vascular estimulados por una reacción de hipersensibilidad mediada por inmunoglobulina E (v. capítulo 4).

Patogenia del shock séptico

A pesar de los avances médicos de las últimas décadas, el shock séptico sigue siendo un terrible problema clínico. Este cuadro provoca la muerte al 20% de los afectados y causa 200.000 muertes anuales en EE. UU., siendo la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos. La incidencia es cada vez mayor, de forma irónica, en parte porque ha mejorado el soporte vital de los pacientes críticos y también porque ha aumentado el número de procedimientos invasivos y pacientes inmunodeprimidos (por quimioterapia, inmunodepresión o infección por VIH).

En el shock séptico, la vasodilatación arterial y venosa sistémica provoca una hipoperfusión de los tejidos, aunque se conserve el gasto cardíaco o incluso aumente inicialmente. La reducción del tono vascular se asocia a una activación generalizada de las células endoteliales, que, con frecuencia, activa un estado de hipercoagulabilidad que se manifiesta como una CID. Además, el shock séptico se asocia a alteraciones del metabolismo que suprimen de forma directa la función celular y tisular. *El efecto neto de estas alteraciones es la hipoperfusión y la disfunción de múltiples órganos.*

En la actualidad, las bacterias grampositivas son la causa más frecuente de shock séptico, seguidas de las gramnegativas y los hongos. Aunque en algún momento se pensaba que estas infecciones debían ser diseminadas para ocasionar un shock séptico, las infecciones localizadas en un tejido específico pueden iniciar una septicemia, aunque no se produzca ninguna extensión detectable a la corriente circulatoria. La capacidad de los distintos gérmenes de precipitar un shock séptico es compatible con la idea de que distintos elementos de los microbios pueden iniciar este proceso. Cabe destacar que los macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliales y los componentes solubles del sistema inmunitario innato (p. ej., complemento) reconocen y se activan por una serie de sustancias derivadas de los gérmenes. Cuando se activan, estas células y los factores solubles inician una serie de respuestas inflamatorias que interaccionan de una forma compleja y no comprendida por completo para causar el shock séptico (fig. 3-19). Hay que decir que también se puede provocar una respuesta inflamatoria generalizada parecida —el denominado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*—, sin ninguna infección aparente

Tabla 3-3 Los tres tipos fundamentales de shock

Tipo de shock	Ejemplos clínicos	Principales mecanismos patógenos
Cardiogeno	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmias Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	Fallo de la bomba miocárdica secundario a una lesión intrínseca del miocardio, a una presión extrínseca o a la obstrucción del flujo de salida
Hipovolémico	Hemorragia Pérdida de líquidos (p. ej., vómitos, diarrea, quemaduras, traumatismos)	Volumen de sangre o plasma inadecuado
Séptico	Infecciones microbianas abrumadoras Shock endotóxico Septicemia grampositiva Septicemia fúngica Superantígenos (p. ej., síndrome de shock tóxico)	Vasodilatación periférica con acumulación de la sangre; activación/lesión endotelial; lesión inducida por los leucocitos; coagulación intravascular diseminada; activación de las cascadas de citocinas

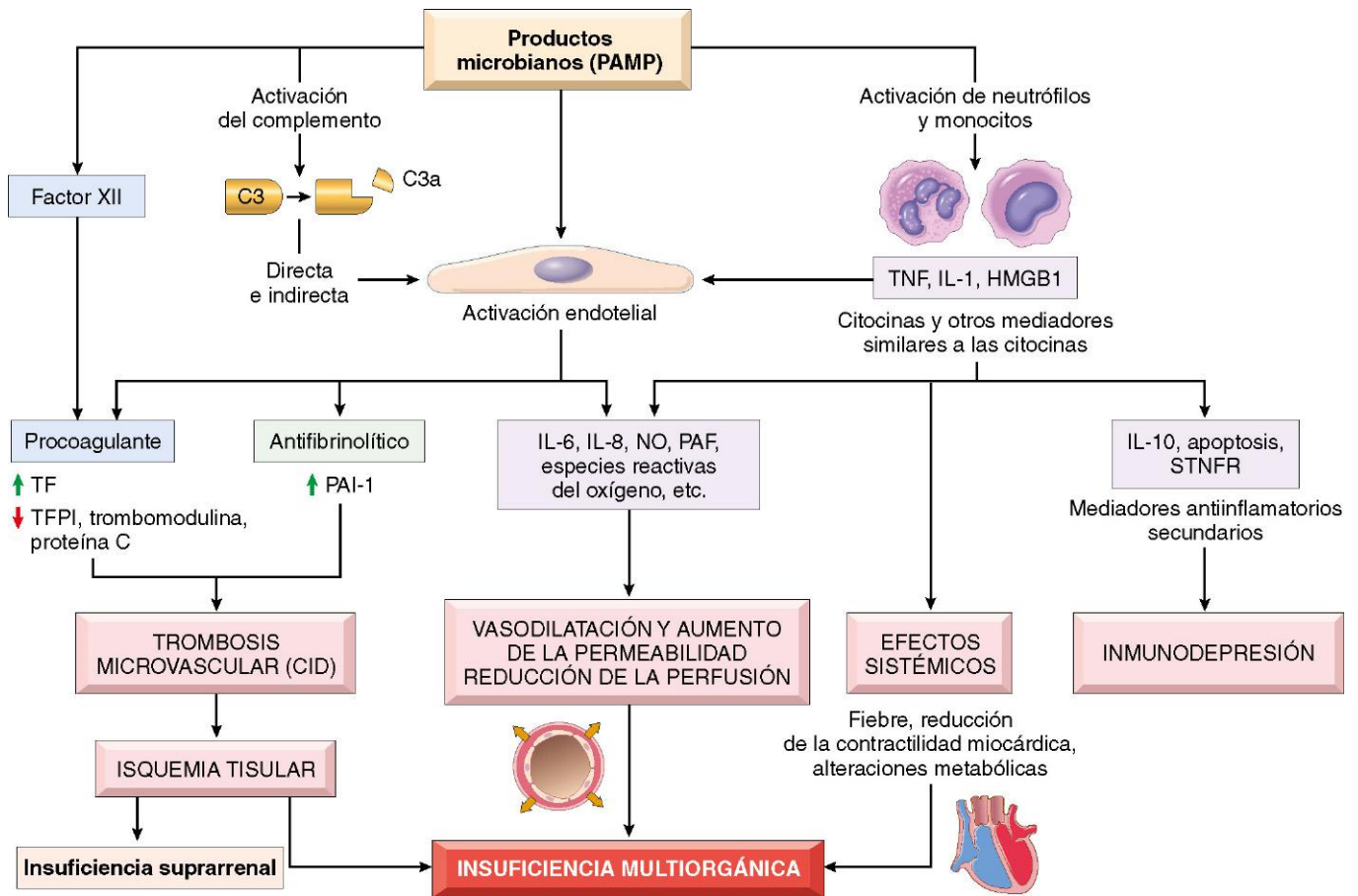


Figura 3-19 Principales vías patógenas en el shock séptico. Los productos microbianos activan las células endoteliales y los elementos celulares y humorales del sistema inmunitario innato, con lo que se inicia una cascada de acontecimientos que culminan en una insuficiencia multiorgánica terminal. En el texto se ofrecen detalles adicionales. CID, coagulación intravascular diseminada; HMGB1, proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad; IL, interleucina; NO, óxido nítrico; PAF, factor activador de las plaquetas; PAI-1, inhibidor 1 del activador del plasminógeno; PAMP, patrón molecular asociado a patógenos; STNFR, receptor del factor de necrosis tumoral soluble; TF, factor tisular; TFPI, inhibidor de la vía del factor tisular; TNF, factor de necrosis tumoral.

de base; entre las causas destacan traumatismos o quemaduras extensas, la pancreatitis y la isquemia difusa.

Entre los factores que contribuyen a la fisiopatología del shock séptico se encuentran:

- **Mediadores inflamatorios.** Las células del sistema inmunitario innato expresan receptores (p. ej., receptores de tipo Toll [TLR]) (v. capítulo 2), que reconocen una serie de sustancias producidas por los microbios que contienen los denominados *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP, del inglés *pathogen-associated molecular patterns*). La activación de los receptores de reconocimiento de patógenos por PAMP desencadena las respuestas inmunitarias innatas que producen la septicemia. Tras su activación, las células inflamatorias elaboran TNF e IL-1 (entre otras citocinas), además de mediadores similares a citocinas, como la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1). También se elaboran especies reactivas del oxígeno y mediadores lipídicos, como prostaglandinas y el factor activador de las plaquetas (PAF) (v. capítulo 2). Estas moléculas efectoras activan a las células endoteliales e inducen la expresión de moléculas de adhesión, un fenotipo procoagulante y oleadas secundarias de producción de citocinas. La cascada del complemento se activa también por los componentes microbianos, tanto de forma directa como a través de la actividad proteolítica de la plasmina (v. capítulo 2), lo que determina la producción

de anafilotoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotácticos (C5a) y opsoninas (C3b), y todos ellos pueden contribuir a un estado proinflamatorio.

- **Activación y lesión de las células endoteliales.** La activación de las células endoteliales por los elementos microbianos o los mediadores de las células inflamatorias tiene tres repercusiones fundamentales: 1) trombosis; 2) aumento de la permeabilidad vascular, y 3) vasodilatación.

Las alteraciones de la coagulación resultan suficientes para provocar una CID, una grave complicación, hasta en la mitad de los pacientes con septicemia. Esta altera la expresión de muchos factores que, finalmente, inducen la coagulación. Las citocinas proinflamatorias determinan un aumento de la producción de factor tisular, al tiempo que reducen la fibrinólisis por aumentar la expresión de PAI. La producción de otros factores anticoagulantes endoteliales, como el inhibidor de la vía del factor tisular, la trombomodulina y la proteína C, también se reduce. Esta tendencia procoagulante aumenta todavía más por la reducción del flujo de sangre por los vasos pequeños, lo que determina que se produzca estasis y reduce la eliminación de los factores de la coagulación activados. Estos efectos actúan en conjunto para inducir el depósito sistémico de trombos ricos en fibrina en los vasos pequeños, lo que agrava todavía más la hipoperfusión de los tejidos. En la CID florida se consumen

también los factores de la coagulación y las plaquetas, con la consiguiente hemorragia (v. capítulo 11).

El estado proinflamatorio asociado a la septicemia determina la extravasación vascular y el edema tisular generalizado, con efectos negativos sobre el aporte de nutrientes y la eliminación de los desechos. Parece que las citocinas inflamatorias hacen más laxas las uniones estrechas entre las células endoteliales porque desplazan la molécula cadherina VE de las uniones. Estas alteraciones determinan que la unión se vuelva permeable y permita la acumulación de exudados ricos en proteínas y edema por todo el cuerpo.

La expresión de mediadores inflamatorios vasoactivos (p. ej., C3a, C5a, PAF), junto con la mayor producción de óxido nítrico, determina una relajación sistémica del músculo liso vascular, lo que provoca hipotensión y reduce todavía más la perfusión de los tejidos.

- *Alteraciones metabólicas.* Los pacientes con septicemia presentan resistencia a la insulina e hiperglucemia. Las citocinas, como el TNF y la IL-1, las hormonas inducidas por el estrés (glucagón, hormona del crecimiento y glucocorticoides) y las catecolaminas estimulan la gluconeogénesis. Al mismo tiempo, las citocinas proinflamatorias suprimen la liberación de insulina, a la vez que inducen la resistencia a la misma en el músculo esquelético y otros tejidos. La hiperglucemia suprime la función de los neutrófilos —con lo que reduce su actividad bactericida— y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales. Aunque inicialmente la septicemia se asocia a un pico de producción de glucocorticoides, este aumento se suele seguir de una insuficiencia suprarrenal y una deficiencia relativa de estos compuestos. Este efecto se puede explicar por una depresión de la capacidad de síntesis de la glándula suprarrenal o por una necrosis franca de la suprarrenal en el contexto de una CID (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*) (v. capítulo 19).
- *Inmunodepresión.* El estado hiperinflamatorio desencadenado por la septicemia puede provocar de forma paradójica un estado de inmunodepresión. Entre los mecanismos propuestos están la producción de mediadores antiinflamatorios (receptor de TNF soluble y antagonista del receptor de IL-1) y una apoptosis generalizada de linfocitos en el bazo y los ganglios, cuya causa no se conoce. Todavía se discute si estos mediadores inmunosupresores resultan perniciosos o protectores en la septicemia.
- *Disfunción de órganos.* La hipotensión sistémica, el aumento de la permeabilidad vascular, el edema tisular y la trombosis de vasos pequeños reducen el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, y contribuyen a la disfunción orgánica. Unas concentraciones elevadas de citocinas y mediadores secundarios pueden reducir la contractilidad del miocardio, lo que disminuye el gasto cardíaco; el aumento de la permeabilidad vascular y las lesiones endoteliales en la circulación pulmonar provocan el *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (SDRA) (v. capítulo 13). En último término, todos estos factores colaboran en la aparición de una insuficiencia multiorgánica, sobre todo en los riñones, en los pulmones, en el hígado y en el corazón, hasta provocar la muerte.

Es difícil predecir el pronóstico de los pacientes con septicemia; en general los que tienen infecciones generalizadas y enfermedades asociadas tienen una mortalidad mayor, pero incluso pacientes jóvenes y sanos con infecciones virulentas (p. ej., septicemia por meningococo) pueden fallecer en pocas horas.

Dada la multiplicidad de factores y la complejidad de las interacciones subyacentes a la septicemia, posiblemente no deba sorprendernos que la mayor parte de los intentos de modificarla

terapéuticamente con inhibidores de mediadores específicos hayan obtenido un beneficio como mucho modesto. El cuidado convencional sigue siendo el tratamiento con los antibióticos apropiados, la administración intensiva de insulina por la hiperglucemia, la reanimación con líquidos para mantener las presiones sistémicas y «dosis fisiológicas» de corticosteroides para corregir la insuficiencia suprarrenal relativa. Se han obtenido algunos resultados prometedores en modelos de septicemia mediante tratamientos orientados a recuperar la integridad de las células endoteliales.

Otro grupo de proteínas secretadas por las bacterias llamadas *superantígenos* provocan también un síndrome parecido al shock séptico (p. ej., *síndrome del shock tóxico*). Los superantígenos son activadores policlonales de linfocitos T que inducen en estas células la liberación de una gran cantidad de citocinas, lo que determina una amplia gama de manifestaciones clínicas, desde un exantema difuso a vasodilatación, hipotensión y muerte.

Fases del shock

El shock es un trastorno progresivo, que conduce a la muerte si no se corrige el problema de base. Todavía no está claro el mecanismo exacto de la muerte asociada al shock; además del aumento de la apoptosis de linfocitos y enterocitos, la necrosis celular es mínima. La muerte suele producirse por la insuficiencia de múltiples órganos, que normalmente no ofrecen pistas morfológicas para explicar la disfunción. Sin embargo, en el shock hipovolémico y el cardíaco se comprenden relativamente bien las vías que conducen al fallecimiento del paciente. Salvo que la lesión resulte masiva y cause la muerte con rapidez (p. ej., pacientes que se desangran por la rotura de un aneurisma de aorta), el shock suele evolucionar en tres fases generales (aunque algo artificiales). Estas fases se han demostrado con mayor claridad en el shock hipovolémico, pero son comunes a las demás formas:

- Una *fase no progresiva* inicial, durante la cual se activan los mecanismos compensadores reflejos y se mantiene la perfusión de los órganos vitales
- Una *fase progresiva*, caracterizada por hipoperfusión tisular y empeoramiento de la alteración circulatoria y metabólica, con acidosis
- Una *fase irreversible*, en la que las lesiones celulares y tisulares tienen una gravedad tal que, aunque se corrigieran los defectos hemodinámicos, la supervivencia resultaría imposible

En la fase inicial no progresiva del shock, diversos *mecanismos neurohumorales* ayudan a mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Entre ellos se encuentran los reflejos barorreceptores, la liberación de catecolaminas y hormona antidiurética, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación simpática generalizada. El efecto neto es *taquicardia*, *vasoconstricción periférica* y *conservación renal de líquidos*; la vasoconstricción cutánea explica la típica frialdad y palidez de la piel del shock (es importante recordar que en el shock séptico inicialmente puede existir una *vasodilatación* cutánea, de forma que el paciente tendrá una *piel caliente y enrojecida*). Los vasos cerebrales y coronarios resultan menos sensibles a las señales simpáticas y mantienen un calibre relativamente normal, conservando el flujo y el aporte de oxígeno. Por tanto, la sangre se aleja de la piel para hacerla llegar a órganos vitales, como el corazón y el encéfalo.

Cuando no se corrige la causa de base, el shock evoluciona de forma imperceptible a una fase progresiva, que se caracteriza por una hipoxia tisular generalizada. Cuando se produce una

deficiencia de oxígeno persistente, la respiración intracelular aerobia es sustituida por la glucólisis anaerobia con producción excesiva de ácido láctico. La consiguiente *acidosis láctica metabólica reduce el pH tisular, amortiguando así la respuesta vasomotora*; las arteriolas se dilatan y la sangre se empieza a acumular en la microcirculación. Esta acumulación periférica no solo empeora el gasto cardíaco, sino que también aumenta el riesgo de que las células endoteliales desarrollen lesiones anóxicas con la consiguiente CID. Cuando se produce una hipoxia tisular generalizada, los órganos vitales resultan afectados y empiezan a fallar.

Cuando no se realizan las intervenciones apropiadas, el proceso acaba entrando en una fase irreversible. Las lesiones celulares generalizadas se traducen en la extravasación de enzimas lisosómicas, que agravan todavía más el estado de shock. La función contráctil del miocardio empeora, debido, en parte, a la mayor síntesis de óxido nítrico. El intestino isquémico permite la entrada a la circulación de la flora intestinal, lo que puede inducir la aparición de un shock bacteriémico superpuesto. Es frecuente la progresión a insuficiencia renal por la lesión isquémica del riñón (v. capítulo 13) y, a pesar de las mejores intervenciones terapéuticas, esta espiral de deterioro con frecuencia culmina en la muerte.

MORFOLOGÍA

Los efectos tisulares y celulares del shock son básicamente los mismos que los de la lesión hipóxica, ya descritos (v. capítulo 1), y se deben a la combinación de **hipoperfusión y trombosis microvascular**. Aunque cualquier órgano puede resultar afectado, el encéfalo, los riñones, el corazón, las glándulas suprarrenales y el tubo digestivo son los que más a menudo lo hacen. Pueden formarse **trombos de fibrina** en cualquier tejido, pero se visualizan con mayor facilidad en los glomérulos renales. La **depleción de lípidos en las células corticosuprarrenales** es parecida a la observada en todos los tipos de estrés y refleja el consumo de los lípidos almacenados para la síntesis de esteroides. Aunque los pulmones resisten a la lesión hipóxica en el shock hipovolémico secundario a una hemorragia, la septicemia o los traumatismos pueden causar un daño alveolar difuso (v. capítulo 12) y provocar el denominado **pulmón de shock**. Salvo la pérdida de neuronas y miocardiocitos, los tejidos afectados se pueden recuperar por completo si el paciente sobrevive.

Curso clínico

Las manifestaciones clínicas del shock dependen de la agresión que lo precipitó. En el shock hipovolémico y cardiogénico, los pacientes están hipotensos, con un pulso débil y rápido, taquicardia y piel seca, fría y cianótica. Como se ha comentado antes, en el shock séptico la piel puede aparecer caliente y enrojecida por la vasodilatación periférica. La principal amenaza para la vida es el acontecimiento inicial de base (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia grave, infección bacteriana). Sin embargo, los cambios cardíacos, cerebrales y pulmonares agravan rápidamente la situación. Si el paciente sobrevive a este período inicial, el deterioro de la función renal puede conducir a una fase dominada por una oliguria progresiva, con acidosis y desequilibrios electrolíticos.

El pronóstico depende del origen del shock y de su duración. Así, más del 90% de los pacientes jóvenes y sanos

con shock hipovolémico sobreviven si reciben el tratamiento apropiado, mientras que el shock séptico y el cardiogénico se asocian a un pronóstico bastante peor, incluso con los cuidados más adecuados.

RESUMEN

Shock

- El shock se define como un estado de hipoperfusión tisular sistémico por reducción del gasto cardíaco y/o del volumen circulante eficaz de sangre.
- Los principales tipos de shock son el cardiogénico (p. ej., infarto de miocardio), el hipovolémico (p. ej., pérdida de sangre) y el séptico (p. ej., infecciones).
- El shock de cualquier tipo puede ocasionar lesiones tisulares hipóxicas si no se corrige.
- El shock séptico se debe a la respuesta del huésped ante una infección bacteriana o fúngica; se caracteriza por la activación de las células endoteliales, vasodilatación, edema, CID y deterioro metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar S: Fat embolism. *Anesthesiol Clin* 27:533, 2009. [Revisión reciente de la patogenia y los aspectos clínicos del síndrome de embolia grasa.]
- Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G: Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 35:683, 2009. [Revisión de la base genética de los estados de hipercoagulabilidad en un volumen de la revista dedicado a los distintos aspectos de la trombofilia.]
- Crawley J, et al: The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 5(Suppl 1):95, 2007. [Revisión de las distintas vías que resultan afectadas por la activación de la trombina.]
- Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008. [Resumen de las funciones fisiológicas del TFPI.]
- Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:62, 2007. [Resumen de los factores de riesgo y de la fisiopatología de la coagulación venosa.]
- Dahlback B: Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. *J Intern Med* 257:209, 2005. [Aunque algo antigua, esta es una buena revisión sobre la hemostasia normal y anómala.]
- Esmon CT, Esmon NL: The link between vascular features and thrombosis. *Annu Rev Physiol*, 2011. [Revisión actualizada de las interacciones entre el endotelio, el flujo de sangre y la hemostasia/trombosis.]
- Goldhaber SZ: Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. *J Thromb Haemost* 7(Suppl 1):322, 2009. [Guía actualizada para el reconocimiento y el tratamiento de la embolia pulmonar.]
- Holy EW, Tanner FC: Tissue factor in cardiovascular disease pathophysiology and pharmacological intervention. *Adv Pharmacol* 59:259, 2010. [Revisión exhaustiva sobre los papeles del factor tisular en la hemostasia y las posibles vías que se pueden aprovechar para prevenir la trombosis patológica.]
- Hong MS, Amanullah AM: Heparin-induced thrombocytopenia: a practical review. *Rev Cardiovasc Med* 11:13, 2010. [Como indica el título, buena revisión práctica sobre los mecanismos y los tratamientos de la trombocitopenia inducida por heparina.]
- Hotchkiss R, Karl I: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003. [Aunque es una publicación antigua, está muy bien escrita y aporta una sólida base sobre la patogenia de las vías que subyacen en la septicemia.]
- Jennings LK: Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 102:248, 2009. [Revisión excelente y actualizada del papel de las plaquetas en la trombosis y la inflamación, así como de las posibles dianas para la intervención terapéutica.]

- Kwaan HC, Samama MM: The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 36:286, 2010. [Revisión con datos recientes sobre la implicación del endotelio en la hemostasia y la trombosis.]
- Mackman N, Tilley RE, Key NS: Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1687, 2007. [Buena revisión general sobre las vías fundamentales de la coagulación.]
- Montagnana M, Franchi M, Danese E, et al: Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. *Semin Thromb Hemost* 36:404, 2010. [Revisión de los mecanismos de la CID y buen comentario sobre la fisiopatología de la embolia de líquido amniótico.]
- Munford RS: Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 1:467, 2006. [Interesante y provocativa perspectiva sobre la patogenia del shock séptico.]
- Osinbowale O, Ali L, Chi YW: Venous thromboembolism: a clinical review. *Postgrad Med* 122:54, 2010. [Buena revisión para estudiantes/médicos generales.]
- Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 6:19, 2011. [Buena actualización de algunos de los abordajes más novedosos para comprender y tratar de forma dirigida la septicemia.]
- Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J Thromb Haemost* 7:4, 2009. [Excelente revisión de las vías de la fibrinólisis.]
- Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA: Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 376:1498, 2010. [Buen resumen del síndrome antifosfolípido que se centra en el diagnóstico y el tratamiento.]
- Wu KK, Matijevic-Aleksic N: Molecular aspects of thrombosis and antithrombotic drugs. *Crit Rev Clin Lab Sci* 42:249, 2005. [Extenso y exhaustivo resumen sobre los mecanismos de formación del trombo centrado en las dianas para la intervención terapéutica.]
- Zwicker J, Furie BC, Furie B: Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 62:126, 2007. [Exhaustiva revisión de los mecanismos subyacentes en el estado de hipercoagulabilidad asociada a tumores malignos.]

Enfermedades del sistema inmunitario

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Inmunidad innata y adaptativa 99 Células y tejidos del sistema inmunitario 100 Linfocitos 100 Células presentadoras de antígeno 104 Células efectoras 104 Tejidos linfoides 104 Visión general de las respuestas inmunitarias normales 105 Respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios 105 Captura y presentación de antígenos microbianos 105 Inmunidad celular: activación de linfocitos T y eliminación de microbios asociados a células 105 Inmunidad humoral: activación de linfocitos B y eliminación de microbios extracelulares 108 Disminución de las respuestas inmunitarias y memoria inmunológica 109	Reacciones de hipersensibilidad: mecanismos de la lesión de mediación inmunitaria 109 Causas de las reacciones de hipersensibilidad 109 Tipos de reacciones de hipersensibilidad 109 Hipersensibilidad inmediata (tipo I) 111 Enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II) 114 Enfermedades por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III) 115 Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV) 117 Enfermedades autoinmunitarias 120 Tolerancia inmunológica 121 Mecanismos de autoinmunidad 122 Lupus eritematoso sistémico 125 Artritis reumatoide 131 Síndrome de Sjögren 131 Esclerosis sistémica (esclerodermia) 132 Miopatías inflamatorias 135	Enfermedad mixta del tejido conjuntivo 135 Panarteritis nudosa y otras vasculitis 135 Enfermedad relacionada con la IgG4 135 Rechazo de trasplantes 135 Reconocimiento inmunitario de los aloinjertos 135 Mecanismos efectores del rechazo de injertos 137 Métodos para mejorar la supervivencia del injerto 138 Trasplante de células madre hematopoyéticas 139 Enfermedades de deficiencia inmunitaria 139 Inmunodeficiencias primarias (congénitas) 139 Inmunodeficiencias secundarias (adquiridas) 143 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida 143 Amiloidosis 153 Clasificación de la amiloidosis 154
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

El término *inmunidad* hace referencia a la protección frente a las infecciones, y el sistema inmunitario es el grupo de células y moléculas responsables de defendernos frente a los innumerables microbios patógenos del ambiente. Las deficiencias en las defensas inmunitarias dan lugar a una mayor susceptibilidad a las infecciones, que pueden ser potencialmente mortales si no se corrigen. Por otra parte, el sistema inmunitario es, por sí mismo, capaz de causar un gran daño y es la causa principal de algunas de los trastornos más molestos e intratables del mundo moderno. Así, las enfermedades inmunitarias van desde las causadas por una actividad inmunitaria «demasiado escasa» a las provocadas por una actividad inmunitaria «demasiado elevada o inapropiada».

Este capítulo comienza con una breve revisión de algunos conceptos básicos de la biología de los linfocitos y de las respuestas inmunitarias normales, a partir de la cual se podrán establecer las bases para describir, a continuación, las enfermedades causadas por respuestas inmunitarias inadecuadas, el rechazo del trasplante de órganos y los trastornos producidos por deficiencias inmunitarias. El capítulo concluye con un comentario sobre la amiloidosis, una enfermedad caracterizada por el depósito extracelular anómalo de determinadas proteínas (algunas de las cuales se producen en el contexto de las respuestas inmunitarias).

INMUNIDAD INNATA Y ADAPTATIVA

La defensa contra los microbios incluye dos tipos de reacciones (fig. 4-1). La *inmunidad innata* (también denominada inmunidad natural o nativa) está mediada por células y proteínas que se hallan siempre presentes y equilibradas para luchar frente a los microbios y son llamadas a entrar en acción inmediatamente en respuesta a una infección. Los principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales de la piel, los tubos digestivo y respiratorio, que previenen la entrada microbiana; los leucocitos fagocíticos (neutrófilos y macrófagos); un tipo de célula especializada denominada linfocítico citolítico natural (NK, del inglés *natural killer*); y varias proteínas plasmáticas circulantes, de las que las más importantes son las del sistema del complemento.

La respuesta inmunitaria innata es capaz de prevenir y controlar muchas infecciones. Sin embargo, muchos microbios patógenos han evolucionado para superar las defensas de la inmunidad innata, y la protección frente a estas infecciones requiere los mecanismos más poderosos de la *inmunidad adaptativa* (también denominada inmunidad adquirida o específica). Normalmente, la inmunidad adaptativa es silente y responde (o «se adapta») a la presencia de microbios infecciosos, de modo

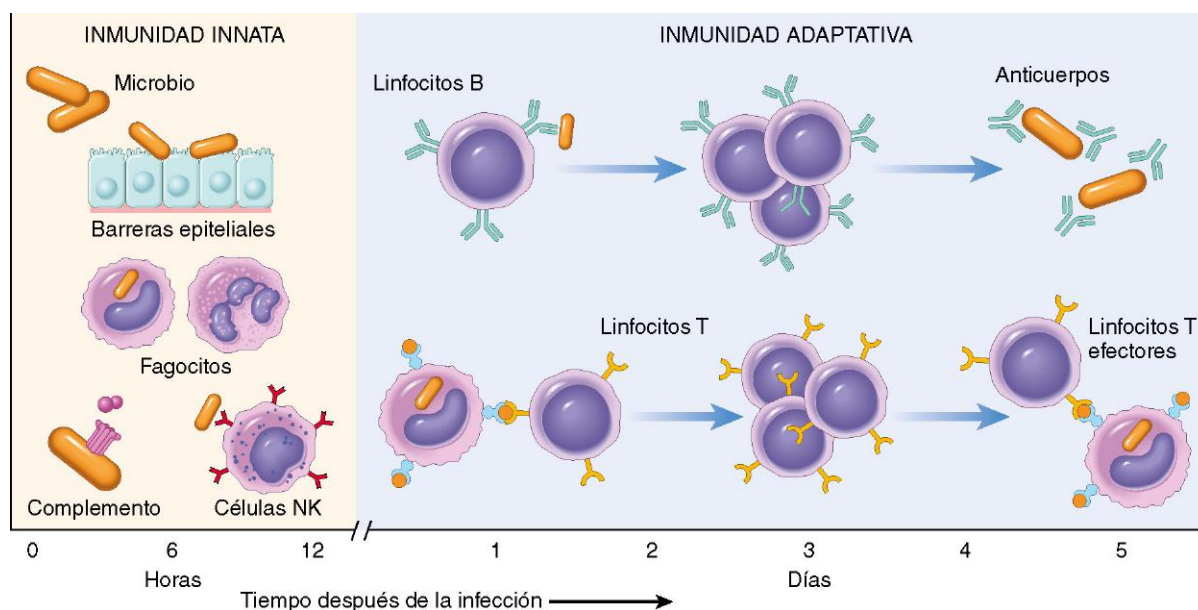


Figura 4-1 Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa. Células NK, linfocitos citotóxicos naturales.

que se vuelve activa, se expande y genera mecanismos potentes para neutralizar y eliminar los microbios. Los componentes del sistema inmunitario adaptativo son los linfocitos y sus productos. Por convención, los términos «sistema inmunitario» y «respuesta inmunitaria» hacen referencia a la inmunidad adaptativa.

Hay dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas: la inmunidad humoral, mediada por anticuerpos solubles producidos por los linfocitos B (también denominados células B), y la inmunidad mediada por células (o celular), mediada por los linfocitos T (también denominados células T). Los anticuerpos proporcionan protección frente a los microbios extracelulares en la sangre, en las secreciones mucosas y en los tejidos. Los linfocitos T son importantes en la defensa frente a los microbios intracelulares. Destruyen directamente las células infectadas (acción llevada a cabo por los linfocitos T citotóxicos) o activan los fagocitos para que destruyan los microbios ingeridos mediante la producción de mediadores proteicos solubles denominados citocinas (fabricadas por los linfocitos T colaboradores). Las principales propiedades y funciones de las células del sistema inmunitario se describen más adelante.

Cuando el sistema inmunitario es provocado de modo inapropiado o no está controlado adecuadamente, los mismos mecanismos implicados en la defensa causan lesión tisular y enfermedad. La reacción de las células de la inmunidad innata y adaptativa puede manifestarse como *inflamación*. Como se describe en el capítulo 2, la inflamación es un proceso beneficioso, pero también es la base de muchas enfermedades que afectan al ser humano. Más adelante, en este capítulo, describimos cómo la respuesta inmunitaria adaptativa desencadena reacciones inflamatorias patológicas.

CÉLULAS Y TEJIDOS DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las células del sistema inmunitario son linfocitos, que reconocen los antígenos y organizan respuestas inmunitarias adaptativas; células presentadoras de antígeno (CPA) especializadas, que capturan y presentan antígenos microbianos y otros antígenos a los linfocitos, y varias células efectoras cuya función consiste en eliminar los microbios y otros antígenos. Dos características notables del sistema

inmunitario son la especialización de las células, para realizar diversas funciones, y los mecanismos de control precisos, que permiten obtener respuestas útiles cuando son necesarias y prevenir otras que sean potencialmente nocivas.

Linfocitos

Los linfocitos se encuentran en la circulación y en diversos órganos linfoides. Aunque todos los linfocitos tienen un aspecto morfológicamente idéntico, en realidad existen varias poblaciones linfocíticas funcional y fenotípicamente distintas. Los linfocitos se desarrollan a partir de precursores en los órganos linfoides primarios; los linfocitos T se denominan así porque maduran en el timo, mientras que los linfocitos B lo hacen en la médula ósea. Cada linfocito T o B expresa receptores para un antígeno único y la población total de linfocitos (que alcanza una cifra de, aproximadamente, 10^{12} en el ser humano) es capaz de reconocer decenas o centenares de millones de antígenos. Esta enorme diversidad de reconocimiento antigénico es generada por el reordenamiento somático de los genes de los receptores de antígenos durante la maduración de los linfocitos y las variaciones inducidas durante la unión de diferentes segmentos génicos para formar receptores de antígenos. Estos receptores de antígenos se reordenan y se expresan en los linfocitos, pero no en cualquier otra célula. Por tanto, la demostración por métodos moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa, o RCP) de reordenamientos de los genes de los receptores de antígenos es un marcador definitivo de los linfocitos T o B. Además, y dado que cada linfocito tiene un reordenamiento único de su ácido desoxirribonucleico (ADN) (y, por tanto, un único receptor de antígeno), puede emplearse el análisis molecular del reordenamiento en una población celular para distinguir las proliferaciones linfocíticas policlonales (no neoplásicas) de las expansiones monoclonales (neoplásicas). Tales análisis se utilizan en el diagnóstico de tumores linfoides malignos (v. capítulo 11).

Linfocitos T

Los linfocitos derivados del timo, o linfocitos T, son células efectoras de la inmunidad celular y las «células colaboradoras» en las respuestas

de los anticuerpos frente a los antígenos proteicos. Los linfocitos T suponen el 60-70% de los linfocitos en sangre periférica y son la principal población linfocítica en las vainas periarteriolas esplénicas y en las zonas interfoliculares de los ganglios linfáticos. Los linfocitos T no detectan antígenos libres o circulantes; por el contrario, la inmensa mayoría (más del 95%) de los linfocitos T reconocen solo los fragmentos peptídicos de los antígenos proteicos unidos a las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). Este fue descubierto a partir de estudios sobre rechazo y aceptación del injerto (tejido, o «histo», compatibilidad). Ahora, sabemos que la función normal de las moléculas del CPH es presentar los péptidos para ser reconocidos por los linfocitos T. Al obligar a estos a reconocer los péptidos unidos al CPH en las superficies celulares, el sistema garantiza que los mismos puedan reconocer los antígenos presentados por otras células. Los linfocitos T actúan interactuando con otras células —ya sea para matar las que están infectadas o para activar fagocitos o linfocitos B que han ingerido los antígenos proteicos—. En cada persona, los linfocitos T reconocen solo los péptidos mostrados por las moléculas del CPH de ese sujeto, que, lógicamente, son las únicas moléculas del CPH que los linfocitos T se encontrarán normalmente. Este fenómeno se denomina restricción del CPH. El receptor de los linfocitos T (TCR), un heterodímero compuesto por cadenas proteicas α y β unidas por un puente disulfuro, reconoce los antígenos peptídicos presentados por las moléculas del CPH propio (fig. 4-2, A). Cada cadena posee una región variable que participa en la unión a un antígeno peptídico en particular

y una región constante que interactúa con las moléculas de señalización asociadas.

Los TCR se hallan unidos de modo no covalente a un grupo de cinco cadenas polipeptídicas invariables, las proteínas γ , δ y ϵ del complejo molecular CD3, y dos cadenas ζ (v. fig. 4-2, A). Las proteínas CD3 y las cadenas ζ no se unen por sí mismas a antígenos; por el contrario, interactúan con la región constante del TCR para realizar la transducción de señales intracelulares después de que el antígeno es reconocido por el TCR. Además de estas proteínas de señalización, los linfocitos T expresan cierto número de otras moléculas asociadas a su función. CD4 y CD8 se expresan en distintas subpoblaciones de linfocitos T y sirven como correceptores para la activación de los mismos. Durante el reconocimiento antigénico, las moléculas CD4 de los linfocitos T se unen a porciones invariables de las moléculas de clase II del CPH (v. más adelante) sobre las CPA seleccionadas; de modo análogo, CD8 se une a moléculas CPH de clase I. CD4 se expresa en el 50-60% de los linfocitos T maduros, mientras que CD8 lo hace en alrededor del 40% de los linfocitos T. Aquellos que expresan CD4 y CD8 —denominados linfocitos CD4+ y CD8+, respectivamente— llevan a cabo funciones diferentes pero que se superponen. Los linfocitos T CD4+ son linfocitos T «colaboradores» porque segregan moléculas solubles (citocinas) que ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos (el origen del nombre células «colaboradoras»), así como a los macrófagos a destruir los microbios fagocitados. La función principal de los linfocitos colaboradores CD4+ en la inmunidad queda ilustrada por el intenso compromiso que se deriva de la destrucción de

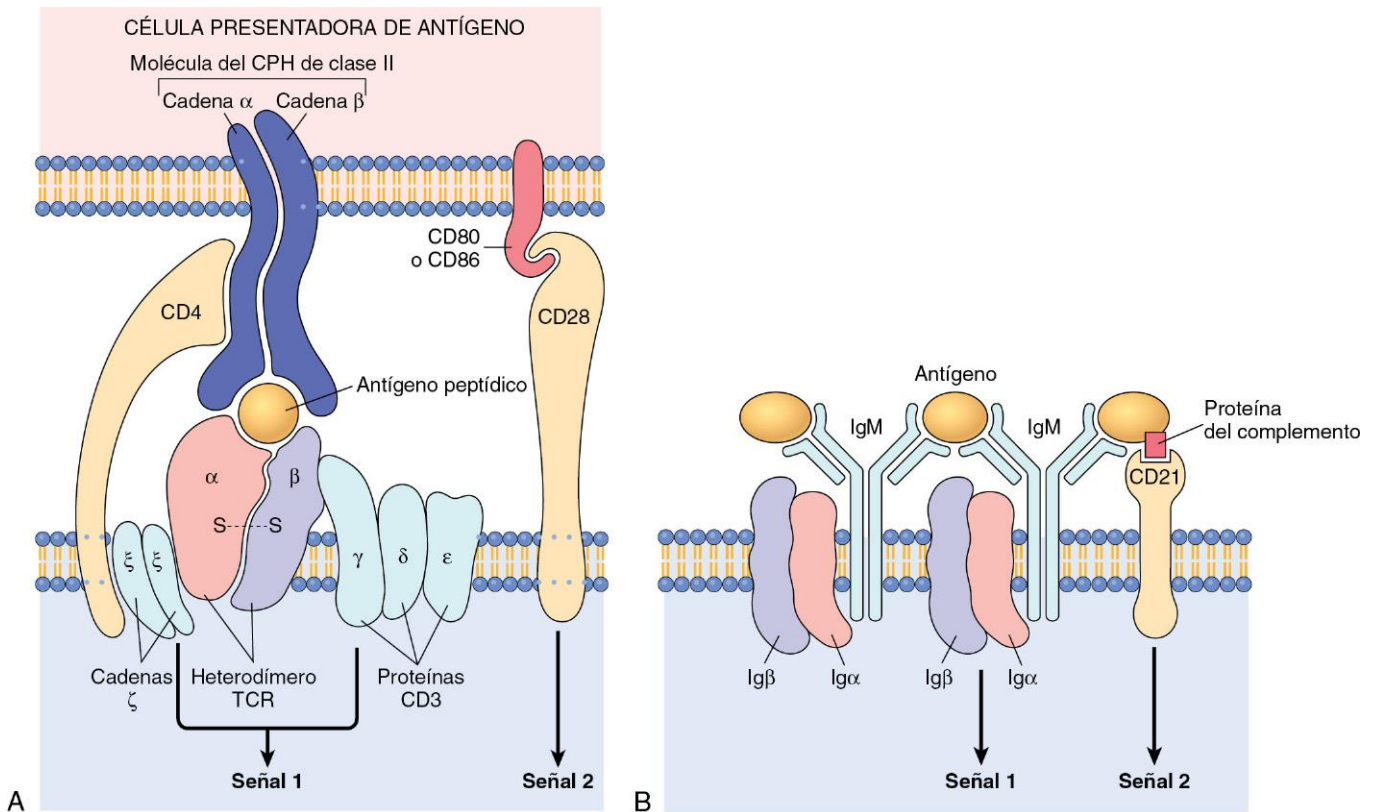


Figura 4-2 Receptores antigénicos de los linfocitos. **A.** Complejo del receptor del linfocito T (TCR) y otras moléculas implicadas en la activación de linfocitos T. Las cadenas TCR- α y TCR- β reconocen antígenos (en forma de complejos péptido-CPH expresados por las células presentadoras de antígeno), y el complejo CD3 unido inicia señales activadoras. CD4 y CD28 están también implicados en la activación de linfocitos T. (Obsérvese que algunos linfocitos T expresan CD8 y no CD4; estas moléculas realizan papeles análogos.) **B.** El complejo del receptor del linfocito B está compuesto por IgM de membrana (o IgD, no se muestra) y las proteínas de señalización asociadas Ig α e Ig β . CD21 es un receptor de un componente del complemento que promueve la activación de los linfocitos B. CPH, complejo principal de histocompatibilidad; Ig, inmunoglobulina.

este subgrupo por la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Asimismo, los linfocitos CD8⁺ pueden segregar citocinas, pero desempeñan una función más importante en la destrucción directa de las células infectadas por virus o tumorales y, por ello, se denominan linfocitos T «citotóxicos» (LTC). Otras proteínas invariables importantes de los linfocitos T son CD28, que funciona como receptor para moléculas que son inducidas en las CPA por microbios (y se denominan coestimuladoras), y diversas moléculas de adhesión que refuerzan el enlace entre los linfocitos T y las CPA, y controlan la migración de aquellos a diferentes tejidos.

En una minoría de linfocitos T de la sangre periférica y en muchos de los linfocitos T asociados a las superficies mucosas (p. ej., pulmón y tubo digestivo), los TCR son heterodímeros de cadenas γ y δ , que son similares pero no idénticas a las cadenas α y β de la mayoría de los TCR. Tales linfocitos T $\gamma\delta$ no expresan CD4 ni CD8 y reconocen moléculas no proteicas (p. ej., lipoglucanos bacterianos), pero sus funciones no se comprenden en su totalidad. Otra pequeña población de linfocitos T expresa marcadores de linfocitos T y células NK. Los llamados linfocitos NKT reconocen los glucolípidos microbianos y pueden participar en la defensa frente a algunas infecciones. Los receptores de antígenos de los linfocitos NKT son mucho menos diversos que los de los linfocitos T «convencionales», lo que sugiere que los primeros reconocen estructuras microbianas conservadas.

Otra población de linfocitos T que está recibiendo una gran atención son los denominados linfocitos T reguladores. Describimos este tipo celular más adelante, en el contexto de la tolerancia a los autoantígenos.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad: sistema de presentación peptídica de la inmunidad adaptativa

Las moléculas del CPH son fundamentales para el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T, y como las variaciones genéticas de las moléculas del CPH se asocian a enfermedades inmunitarias, es importante revisar su estructura y función. El CPH humano, conocido como el complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA), está formado por un grupo de genes situados en el cromosoma 6 (fig. 4-3). El polimorfismo del sistema HLA es muy importante, es decir, hay varias formas alternativas (alelos) de un gen en cada locus (se calcula que el número aproximado de todos los genes del sistema HLA es de 3.500, de los que 1.100 corresponden solo a los alelos HLA-B). Esta diversidad proporciona un sistema por el que las moléculas del CPH pueden presentar una inmensa mayoría de péptidos para su reconocimiento por los linfocitos T. Como veremos, este polimorfismo también constituye un importante obstáculo para el trasplante de órganos.

A partir de su estructura química, la distribución en los tejidos y su función, los productos genéticos del CPH se engloban en dos categorías principales:

- Moléculas de *clase I* del CPH, codificadas por tres locus estrechamente relacionados denominados HLA-A, HLA-B y HLA-C (v. fig. 4-3). Cada una de esas moléculas es un heterodímero formado por una cadena α polimorfa de 44 kDa unida no covalentemente con un polipéptido invariable de la microglobulina β_2 de 12 kDa (codificado por un gen distinto

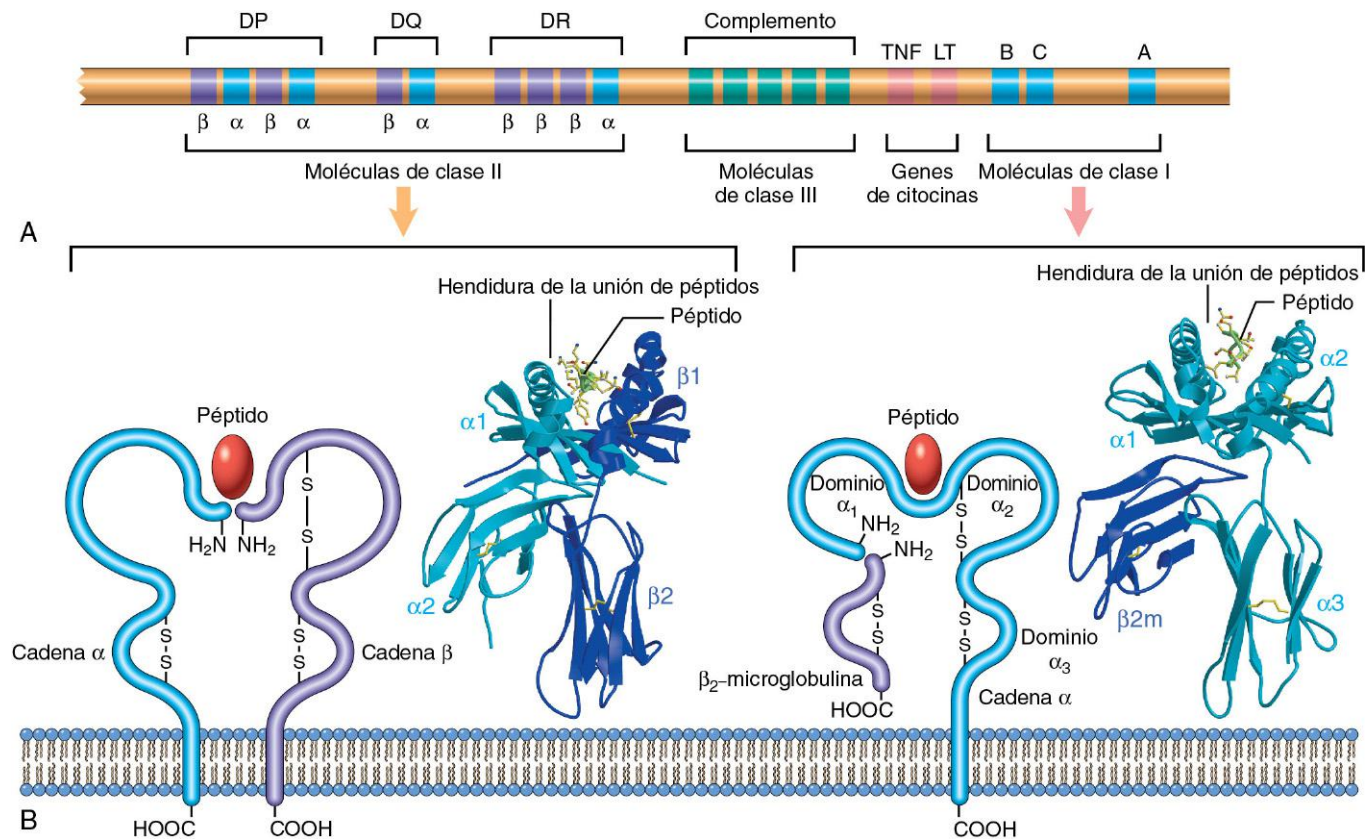


Figura 4-3 Complejo del antígeno leucocítico humano (HLA) y estructura de las moléculas del HLA. **A.** Localización de los genes en el complejo HLA. Los tamaños y las distancias entre los genes no se representan a escala. La región de clase II contiene también genes que codifican varias proteínas implicadas en el procesamiento de antígenos (no se muestran). **B.** Diagramas esquemáticos y estructuras cristalográficas de las moléculas de clases I y II del HLA. LT, linfotóxica; TNF, factor de necrosis tumoral.

(Estructuras cristalográficas, por cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, California.)

en el cromosoma 15). La porción extracelular de la cadena α contiene una hendidura, en la que se ubican los residuos polimorfos y donde los péptidos extraños se unen a las moléculas del CPH para la presentación a los linfocitos T, y una región conservada, que se une al CD8 y garantiza que solo los linfocitos T CD8⁺ respondan a los péptidos presentados por las moléculas de clase I. En general, las moléculas de clase I del CPH se unen a los péptidos procedentes de las proteínas que se sintetizan en el citoplasma de la célula (p. ej., antígenos víricos) y los presentan. Como las moléculas de clase I del CPH se encuentran en todas las células nucleadas, los LTC CD8⁺ pueden detectar y eliminar todas las células infectadas por virus.

- Las moléculas de *clase II del CPH* son el producto de la codificación de genes de la región HLA-D, que contiene al menos tres regiones: DP, DQ y DR. Las moléculas de clase II del CPH son heterodímeros de subunidades polimorfas α y β unidas no covalentemente (v. fig. 4-3). La porción extracelular del heterodímero de clase II del CPH contiene una hendidura para la unión de péptidos antigénicos y una región que se une al CD4. La expresión de las moléculas de clase II del CPH está limitada a solo unos tipos de células, principalmente CPA (y especialmente, células dendríticas [CD]), macrófagos y linfocitos B. En general, las moléculas de clase II del CPH se unen a péptidos procedentes de proteínas sintetizadas fuera de la célula (p. ej., las que proceden de bacterias extracelulares) y son ingeridas en la célula. Esta propiedad permite a los linfocitos T CD4⁺ reconocer la presencia de patógenos extracelulares y organizar la respuesta protectora.
- Hay otras proteínas codificadas en los locus del CPH, algunas de las cuales han recibido el nombre de «moléculas de clase III». Entre ellas se encuentran componentes del complemento (C2, C3 y Bf) y las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) y linfotoxina. Esas moléculas no forman parte del sistema de presentación de péptidos, por lo que no se describirán más detalladamente aquí.

Cada individuo hereda un alelo HLA de cada uno de sus padres y por ello, típicamente, expresa dos moléculas diferentes por cada locus. Las células de un individuo heterocigótico pueden, por tanto, expresar seis moléculas de clase I del HLA diferentes: tres de origen materno y tres de origen paterno. De modo similar, un individuo dado expresa alelos maternos y paternos de los locus del CPH de clase II; dado que algunas cadenas α y β del HLA-D pueden mezclarse y emparejarse entre sí, cada célula que expresa la clase II puede tener hasta 20 moléculas diferentes del CPH de clase II. Distintos alelos del CPH se unen a diferentes fragmentos peptídicos; la expresión de muchas moléculas del CPH diferentes permite que cada célula presente una amplia serie de antígenos peptídicos.

Como consecuencia del polimorfismo en los principales locus del HLA en la población, existe una cifra virtualmente infinita de combinaciones de moléculas y cada individuo expresa un perfil antigénico del CPH único en sus células. La combinación de alelos del HLA en cada individuo se denomina haplotipo HLA. Las implicaciones del polimorfismo de HLA son obvias en el contexto del trasplante —dado que cada individuo tiene alelos HLA que difieren en cierta medida entre los individuos, los injertos de una persona provocarán respuestas inmunitarias en cualquier otro sujeto y serán rechazados (excepto, por supuesto, de gemelos idénticos)—. En efecto, las moléculas del HLA fueron descubiertas en el curso de los primeros intentos de trasplantes tisulares. Las moléculas del HLA del injerto provocan respuestas humerales y celulares, que, a la larga, llevan a la destrucción del injerto (descrito más adelante en este capítulo). Esta capacidad de las moléculas del CPH para desencadenar respuestas inmunitarias es la razón por la que, con frecuencia,

se denominan «antígenos». Se cree que el polimorfismo de los genes del CPH surgió para capacitar a la población a exhibir y responder a cualquier péptido microbiano concebible.

La función del CPH en la estimulación de los linfocitos T tiene también importantes implicaciones para el control genético de las respuestas inmunitarias. La capacidad de cualquier alelo dado del CPH para unirse a antígenos peptídicos generados a partir de un patógeno particular determinará si los linfocitos T de un individuo pueden realmente «ver» y responder a dicho patógeno. La herencia de alelos particulares influye sobre las respuestas inmunitarias, tanto protectoras como lesivas. Por ejemplo, si el antígeno es el polen, y la respuesta, una reacción alérgica, la herencia de algunos genes del HLA puede hacer que los individuos puedan desarrollar esta enfermedad. Por otra parte, una buena reactividad a un antígeno vírico, determinada por la herencia de ciertos alelos de HLA, puede ser beneficiosa para el huésped.

Por último, muchas enfermedades autoinmunitarias se asocian a alelos particulares del HLA. Retomaremos las asociaciones del HLA al hablar de autoinmunidad.

Linfocitos B

Los linfocitos B derivados de la médula ósea son las células del huésped que producen anticuerpos y, por tanto, son las células efectoras de la inmunidad humoral. Los linfocitos B suponen el 10-20% de los linfocitos periféricos circulantes, y también pueden encontrarse en la médula ósea y en los folículos de los tejidos linfoides periféricos (ganglios linfáticos, bazo, amígdalas y otros tejidos de la mucosa).

Los linfocitos B reconocen el antígeno mediante un anticuerpo unido a la membrana perteneciente a la clase de inmunoglobulinas M (IgM), que se expresa en la superficie junto a moléculas de señalización para formar el complejo del receptor de linfocitos B (BCR) (fig. 4-2, B). Mientras que los linfocitos T pueden reconocer solo los péptidos asociados al CPH, los linfocitos B pueden reconocer muchas más estructuras químicas, como proteínas solubles o relacionadas con células, lípidos, polisacáridos, ácidos nucleicos y pequeñas moléculas químicas, ante los que responden. Además, los linfocitos B (y los anticuerpos) reconocen las formas nativas (debidamente plegadas) de esos antígenos. Igual que sucede con los TCR, cada anticuerpo presenta una especificidad única por un antígeno. La diversidad de anticuerpos se genera durante las reorganizaciones somáticas de los genes de las inmunoglobulinas. Los linfocitos B expresan una serie de moléculas invariables que son responsables de la transducción de la señal y de la activación de las células (v. fig. 4-2, B). Entre ellas, algunas son las moléculas de señalización que se unen al BCR. También lo es el CD21 (o receptor del complemento de tipo 2, o CR2), que reconoce un producto de degradación del complemento que a menudo se deposita en los microbios, con lo que favorece la respuesta del linfocito B a los antígenos microbianos. Cabe destacar que el virus de Epstein-Barr (VEB), un virus ubicuo, haya evolucionado de forma inteligente para utilizar el CD21 como receptor para unirse a los linfocitos B e infectarlos.

Después de la estimulación, los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas, que segregan grandes cantidades de anticuerpos, los mediadores de la inmunidad humoral. Hay cinco clases, o isotipos, de inmunoglobulinas: IgG, IgM, e IgA constituyen más del 95% de los anticuerpos circulantes. La IgA es el principal isotipo en las secreciones mucosas, la IgE se halla presente en la circulación en concentraciones muy bajas y se encuentra también unida a la superficie de los mastocitos tisulares, y la IgD se expresa en las superficies de los linfocitos B, pero no es segregada. Tal como se expone más adelante, cada isotipo tiene capacidades características para activar complemento o reclutar

células inflamatorias y desempeñar así una función diferente en la defensa del huésped y en los estados de enfermedad.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales (células NK) son originados a partir de un progenitor linfoide común, que da lugar a los linfocitos T y B. No obstante, las células NK son células de la inmunidad innata y los receptores que expresan no presentan una gran variabilidad ni una distribución clonal frente a los antígenos. En consecuencia, *no muestran especificidades tan variadas como hacen los linfocitos T o B*. Las células NK contienen dos tipos de receptores —inhibidores y activadores—. Los receptores inhibidores reconocen las moléculas propias de clase I del CPH, que se expresan en todas las células sanas, mientras que los activadores reconocen las moléculas que se expresan o que son reguladas positivamente en células sometidas a estrés o infectadas, o bien que han sufrido daños en el ADN. Normalmente, los efectos de los receptores inhibidores dominan sobre aquellos que tienen receptores activadores, con lo que se previene la activación de las células NK. Las infecciones (especialmente, las víricas) y el estrés se asocian a una expresión reducida de las moléculas de clase I del CPH y, por tanto, liberan la inhibición que pesa sobre las células NK. Al mismo tiempo, aumenta la participación de los receptores activadores, con el resultado neto de la activación de las células NK, así como la muerte y la eliminación de las células infectadas o estresadas.

Células presentadoras de antígeno

El sistema inmunitario contiene varios tipos de células que se han especializado para capturar antígenos microbianos y mostrarlos a los linfocitos. De modo prominente, entre estas CPA figuran las CD, las principales células que muestran antígenos proteicos a los linfocitos T indiferenciados para iniciar las respuestas inmunitarias. Otros tipos celulares presentan antígenos a diferentes linfocitos en diversos estadios de las respuestas inmunitarias.

Células dendríticas

Las células con morfología dendrítica (es decir, con prolongaciones citoplasmáticas finas a modo de dendritas) se presentan con dos tipos funcionalmente diferenciados. Las *células dendríticas* (CD), también llamadas CD interdigitantes, expresan altas concentraciones de moléculas de clase II del CPH y moléculas coestimuladoras de los linfocitos T, y actúan capturando y presentando los antígenos a los linfocitos T. Las CD residen en los epitelios y por debajo de ellos, donde se localizan estratégicamente para capturar los microbios invasores. Un ejemplo son las células de Langerhans en la epidermis. Las CD también se encuentran en las zonas de linfocitos T en los tejidos linfoides, donde presentan antígenos a los linfocitos T circulantes que atraviesan esos tejidos, y en el intersticio de muchos órganos no linfoides, como el corazón y los pulmones, en los que se supone que capturan los antígenos de los posibles microbios invasores. Una subpoblación de CD recibe el nombre de *CD plasmocitoides*, debido a su parecido con las células plasmáticas. Esas células están presentes en la sangre y en los órganos linfáticos, y son una fuente importante de la citocina antivírica interferón (IFN) de tipo I, que se produce en respuesta a muchos virus.

El segundo tipo de células con morfología dendrítica son las *células foliculares dendríticas* (CFD). Esas se localizan en los centros germinales de los folículos linfoides en el bazo y los ganglios linfáticos. Las CFD contienen receptores para las colas del Fc de las moléculas de IgG y para las proteínas del complemento, por lo que atrapan eficientemente a los antígenos unidos a los anticuerpos y al complemento. Esas células presentan los

antígenos a los linfocitos B en los folículos linfoides y favorecen las respuestas secundarias de los anticuerpos, pero no participan en la captura de los antígenos para su presentación ante los linfocitos T.

Otras células presentadoras de antígeno

Los macrófagos ingieren microbios y otras partículas antigénicas, y muestran péptidos para que sean reconocidos por los linfocitos T, que, a su vez, activan los macrófagos para destruir microbios, la reacción central de la inmunidad celular. Los linfocitos B presentan péptidos a los linfocitos T colaboradores y reciben señales para estimular las respuestas de anticuerpos a los antígenos proteicos.

Células efectoras

Muchos tipos diferentes de leucocitos llevan a cabo la última tarea de la respuesta inmunitaria adaptativa, que es eliminar las infecciones. Las células NK son los efectores en la línea del frente, debido a su capacidad para reaccionar rápidamente contra las células «estresadas». Las células plasmáticas secretoras de anticuerpos son células efectoras de la inmunidad humoral. Los linfocitos T, tanto los CD4+ colaboradores como los CD8+, son células efectoras de la inmunidad celular. Con frecuencia, estos linfocitos funcionan en la defensa del huésped junto con otras células. Los macrófagos, descritos en el capítulo 2, se unen a los microbios que están revestidos por anticuerpos o complemento, y los fagocitan y destruyen, sirviendo así como células efectoras de la inmunidad humoral. Los macrófagos responden también a las señales procedentes de los linfocitos T colaboradores y mejoran su capacidad para destruir los microbios fagocitados, actuando, de este modo, como células efectoras de la inmunidad celular. Los linfocitos T secretan citocinas que reclutan y activan otros leucocitos, como neutrófilos y eosinófilos, y todos estos tipos celulares intervienen en la defensa frente a varios patógenos.

Tejidos linfoides

Los tejidos linfoides del organismo se dividen en órganos generativos (primarios), donde los linfocitos expresan receptores de antígenos y maduran, y órganos linfoides periféricos (secundarios), en los que se desarrollan las respuestas inmunitarias adaptativas. Los órganos generativos son el timo y la médula ósea, y los órganos periféricos, los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides mucosos y cutáneos. Los linfocitos maduros recirculan a través de los órganos periféricos en busca de antígenos microbianos a los que puedan reconocer y responder. Una característica importante de estos órganos es que los linfocitos T y B se organizan anatómicamente de tal forma que se facilita la respuesta inmunitaria adaptativa, un proceso que describiremos más adelante.

RESUMEN

Células y tejidos del sistema inmunitario

- Los linfocitos son los mediadores de la inmunidad adaptativa y las únicas células que producen receptores específicos y diversos para los antígenos.
- Los linfocitos T (derivados del timo) expresan TCR, que reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteicos mostrados por las moléculas del CPH en la superficie de las CPA.

- Los linfocitos B (derivados de la médula ósea) expresan anticuerpos unidos a la membrana que reconocen una amplia variedad de antígenos. Los linfocitos B se activan para convertirse en células plasmáticas, que secretan anticuerpos.
- Las células NK destruyen las células que están infectadas por algunos microbios, o que se hallan estresadas y dañadas sin que sea posible su reparación. Asimismo, expresan receptores inhibidores que reconocen moléculas del CPH que normalmente están expresadas en las células sanas y, de este modo, se impide que destruyan células normales.
- Las CPA capturan microbios y otros antígenos, los transportan a los órganos linfoides y los muestran para que sean reconocidos por los linfocitos. Las CPA más eficientes son las CD, que viven en los epitelios y en la mayoría de los tejidos.
- Las células del sistema inmunitario se hallan organizadas en tejidos, algunos de los cuales son sitios de producción de linfocitos maduros (órganos linfoides primarios, médula ósea y timo), y otros, las zonas de las respuestas inmunitarias (órganos linfoides periféricos, como los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides de las mucosas).

VISIÓN GENERAL DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS NORMALES

En la sección previa se han descrito los principales componentes del sistema inmunitario. En esta se resumen las características más importantes de las respuestas inmunitarias normales. Esta visión general servirá como base de la descripción posterior de las enfermedades causadas por unas respuestas inmunitarias deficientes o incontroladas.

Respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios

Las principales barreras entre los huéspedes y su entorno son los epitelios de la piel, el tubo digestivo y el aparato respiratorio. Normalmente, los microbios infecciosos entran por alguna de esas vías e intentan colonizar a los huéspedes. Los mecanismos de la inmunidad innata actúan en cada paso que da el microbio cuando intenta invadir al huésped. En el punto de entrada, el epitelio actúa como barrera física a las infecciones y para eliminar los microbios mediante la producción de antibióticos peptídicos y las acciones de los linfocitos intraepiteliales. Si los microbios pueden sobrevivir y atravesar esos epitelios, se encontrarán células fagocíticas, incluidos los neutrófilos, que son reclutados con rapidez desde la sangre hacia los tejidos, y macrófagos, que viven en los tejidos bajo el epitelio. La función de esas células fagocíticas consiste en ingerir los microbios y destruirlos mediante la producción de sustancias microbicidas. En respuesta al reconocimiento de los microbios, los fagocitos, las CD y muchos otros tipos de células segregan proteínas denominadas citocinas (descritas más adelante), que favorecen la inflamación y la muerte microbiana, al mismo tiempo que potencian las respuestas inmunitarias protectoras. Las células utilizan varios receptores para detectar los microbios. Entre ellos, los más importantes son los receptores de tipo Toll (TLR), que reciben este nombre por su homología con la proteína Toll de *Drosophila*, que reconoce los componentes bacterianos y víricos (v. capítulo 2). Las células NK matan las células infectadas por

virus y producen la citocina IFN- γ activadora de macrófagos. Si los microbios entran en la sangre, muchas proteínas plasmáticas, incluidas las del sistema del complemento, los reconocen y se activan, y sus productos los matan y revisten (opsonizan) para la fagocitosis. Además de combatir las infecciones, las respuestas inmunitarias innatas estimulan la inmunidad adaptativa posterior, de modo que se proporcionan las señales que son esenciales para iniciar las respuestas de los linfocitos T y B específicas del antígeno.

Captura y presentación de antígenos microbianos

Los microbios que entran a través de los epitelios son capturados, junto con sus antígenos proteicos, por las CD que residen en esos epitelios y por debajo de ellos. Las CD portadoras del antígeno migran después hacia los ganglios linfáticos que drenan los tejidos (fig. 4-4). Los antígenos proteicos son digeridos por enzimas proteolíticas de las CPA para generar péptidos que son mostrados en la superficie de las CPA ligados a las moléculas del CPH. Los antígenos de compartimentos celulares distintos son presentados por diferentes moléculas del CPH y reconocidos por subpoblaciones de linfocitos T también distintas. Los antígenos que son ingeridos a partir del medio ambiente extracelular son procesados en las vesículas endosómicas y lisosómicas, y se muestran unidos a las moléculas del CPH de clase II. Dado que CD4 se une a las moléculas del CPH de clase II, los linfocitos T colaboradores CD4+ reconocen los péptidos asociados a la clase II, que, generalmente, derivan de proteínas ingeridas. En contraste, los antígenos en el citoplasma son mostrados por las moléculas del CPH de clase I y reconocidos por los linfocitos T citotóxicos CD8+, porque CD8 se une a moléculas del CPH de clase I. Esta segregación de diferentes antígenos es clave para las funciones especializadas de los linfocitos T CD4+ y CD8+; como se describe más adelante, las dos clases de linfocitos T están diseñadas para combatir a los microbios que se localizan en los diferentes compartimentos celulares. Los antígenos proteicos, así como los polisacáridos y otros antígenos no proteicos, son también reconocidos por los linfocitos B en los folículos linfáticos de los órganos linfoides periféricos.

En el momento en que los antígenos de un microbio son reconocidos por los linfocitos B y T, el microbio desencadena una respuesta inmunitaria innata. Esta activa las CPA para expresar moléculas coestimuladoras, y segrega citocinas que estimulan la proliferación y diferenciación de linfocitos T. Los coestimuladores principales de los linfocitos T son las moléculas B7 (CD80 y CD86) que se expresan en las CPA y reconocidas por el receptor CD28 en los linfocitos T indiferenciados. La respuesta inmunitaria innata a algunos microbios y polisacáridos también da lugar a la activación del complemento, generando productos de degradación que favorecen la proliferación y diferenciación de linfocitos B. Así, el antígeno (señal 1 en la figura 4-2) y las moléculas producidas durante las respuestas inmunitarias innatas (señal 2 en la figura 4-2) funcionan en cooperación para activar linfocitos específicos de antígenos. El requerimiento de la señal 2 desencadenada por el microbio asegura que la respuesta inmunitaria adaptativa sea inducida por microbios y no por sustancias inocuas.

Inmunidad celular: activación de linfocitos T y eliminación de microbios asociados a células

Los linfocitos T indiferenciados son activados por antígenos y coestimuladores en los órganos linfoides periféricos, y proliferan y se diferencian en células efectoras que migran a cualquier zona donde esté el antígeno (microbio) (v. fig. 4-4). Cuando se activan, los linfocitos T segregan proteínas solubles denom-

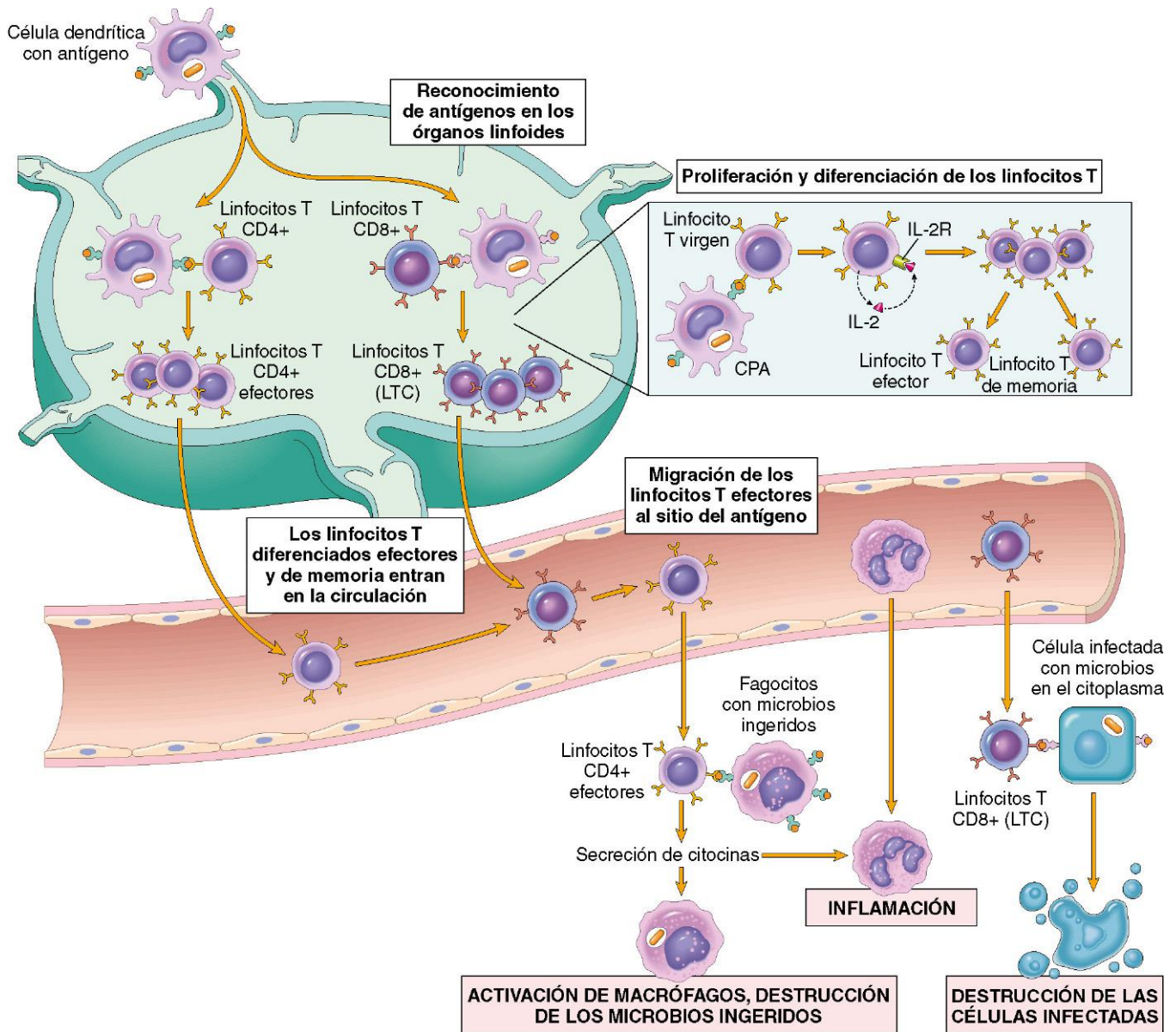


Figura 4-4 Inmunidad celular. Los linfocitos T nativos reconocen los antígenos peptídicos asociados al CPA presentados por las células dendríticas en los ganglios linfáticos. Los linfocitos T se activan para proliferar (bajo la influencia de la citocina IL-2) y diferenciarse en células efectoras y de memoria, que migran hacia los puntos de infección y realizan diversas funciones en la inmunidad celular. Los linfocitos T CD4+ efectoras de la subpoblación T_H1 reconocen los antígenos de los microbios ingeridos por los fagocitos y activan las células fagocíticas para matar a los microbios. Las células efectoras T_H17 potencian el reclutamiento de leucocitos y estimulan la inflamación. Los linfocitos T_H2 activan los eosinófilos. Los LTC CD8+ matan las células infectadas que albergan microbios en el citoplasma. Algunos linfocitos T activados se diferencian a células de memoria de vida larga. CPA, célula presentadora de antígeno; LTC, linfocitos T citotóxicos.

inadas *citocinas*, que funcionan como factores de crecimiento y diferenciación para linfocitos y otras células, y median en las comunicaciones entre los leucocitos. Dadas las importantes funciones de las citocinas en la respuesta inmunitaria y en la inflamación, así como en las enfermedades inflamatorias e inmunológicas, es importante comprender sus propiedades y acciones.

Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

Las citocinas son productos polipeptídicos de muchos tipos celulares (pero principalmente de linfocitos activados y macrófagos) que funcionan como mediadores de las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Ya fueron mencionadas en el

capítulo 2 en el contexto de la inflamación; aquí revisamos sus propiedades generales y, en concreto, en las citocinas implicadas específicamente en la inmunidad adaptativa.

Aunque las diferentes citocinas tienen acciones y funciones diversas, todas ellas presentan algunas características comunes. Las citocinas son sintetizadas y segregadas en respuesta a estímulos externos, que pueden ser productos microbianos, reconocimiento de antígenos y otras citocinas. Típicamente, su secreción es temporal, y está controlada por mecanismos de transcripción y postraducción. Las acciones de las citocinas pueden ser *autocrinas* (sobre la célula que produce la citocina), *paracrinas* (sobre las células adyacentes) y, menos frecuentemente, *endocrinas* (a distancia del sitio de producción) (v. capítulo 2). Los efectos de las citocinas tienden

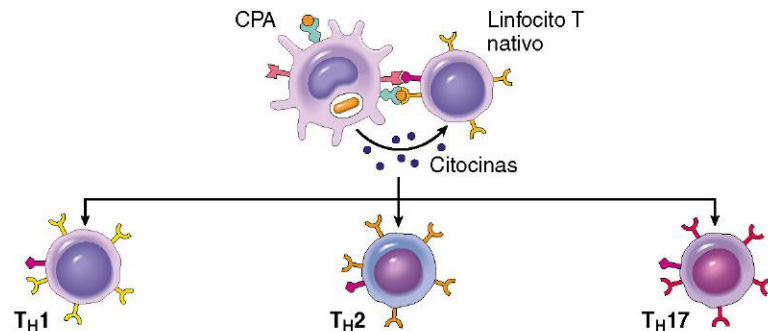
a ser pleiotrópicos (una citocina puede tener varias actividades biológicas, a menudo en muchos tipos de células) y redundantes (varias citocinas pueden tener la misma actividad). Las citocinas de estructura molecular definida se denominan interleucinas, término que hace referencia a su capacidad de mediar la comunicación entre los leucocitos.

Las citocinas pueden agruparse en varias clases, según sus actividades y funciones biológicas.

- *Citocinas implicadas en la inmunidad innata y en la inflamación*, la respuesta más temprana del huésped a los microbios y a las células muertas. Las principales citocinas de este grupo son el TNF y la interleucina 1 (IL-1), un grupo de citocinas quimiotácticas denominadas quimiocinas. La IL-12, el IFN- γ , la IL-6, la IL-23 y otras citocinas también participan en la respuesta inmunitaria innata precoz. Las principales fuentes de estas citocinas son los macrófagos activados y las CD, así como células endoteliales, linfocitos, mastocitos y otros tipos celulares. Se describen en el capítulo 2.
- *Citocinas que regulan las respuestas linfoides y las funciones efectoras en la inmunidad adaptativa*. Diferentes citocinas se hallan implicadas en la proliferación y diferenciación de los linfocitos (p. ej., IL-2 o IL-4) y en la activación de varias células efectoras (p. ej., IFN- γ , que activa los macrófagos, e IL-5, que activa los eosinófilos). Las principales fuentes de estas citocinas son los linfocitos T CD4+ colaboradores estimulados por antígenos y coestimuladores. Estas citocinas son participantes clave en la inducción y en las fases efectoras de las respuestas inmunitarias celulares adaptativas (v. más adelante).
- *Citocinas que estimulan la hematopoyesis*. Muchas de estas citocinas reciben la denominación de factores estimulantes de colonias. Aumentan la producción de leucocitos a partir de la médula ósea y, de este modo, reponen los que se consumen durante las reacciones inmunitarias e inflamatorias.

Funciones efectoras de los linfocitos T

Una de las respuestas más tempranas de los linfocitos T CD4+ colaboradores es la secreción de citocina IL-2 y la expresión de receptores de alta afinidad para IL-2. Esta es un factor de crecimiento que actúa sobre estos linfocitos T y estimula su proliferación, lo que determina un aumento en el número de linfocitos específicos para un antígeno. Parte de la progenie del conjunto expandido de linfocitos T se diferencia en células efectoras que pueden segregar diferentes conjuntos de citocinas y llevan a cabo, de este modo, distintas funciones. *Los subgrupos mejor definidos de linfocitos CD4+ colaboradores son los subgrupos T_H1 , T_H2 y T_H17 (fig. 4-5).* Los linfocitos T_H1 producen la citocina IFN- γ , que activa los macrófagos y estimula los linfocitos B para elaborar anticuerpos que activan el complemento y revisten los microbios para la fagocitosis. Los linfocitos T_H2 producen IL-4, que estimula la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgE; IL-5, que activa los eosinófilos; e IL-13, que activa las células de los epitelios mucosos, expulsa los microbios y activa la secreción de factores de crecimiento por los macrófagos, importantes para la reparación de los tejidos. Los linfocitos T_H17 producen la citocina IL-17, que colabora en el reclutamiento de los neutrófilos y, por tanto, favorece la inflamación. Los linfocitos T_H17 tienen un importante papel en algunos trastornos inflamatorios mediados por linfocitos T. Estas células efectoras migran a sitios de infección y daño tisular. Cuando los efectores diferenciados se encuentran de nuevo con microbios asociados a células, son activados para llevar a cabo las funciones responsables de la eliminación de los microbios. Los mediadores clave de las funciones de los linfocitos T colaboradores son la molécula de superficie denominada ligando de CD40 (CD40L), que se une a su receptor, CD40, en los linfocitos B y macrófagos, y diversas citocinas. Los linfocitos T CD4+ efectoras diferenciadas del subgrupo T_H1 reconocen péptidos microbianos en los macrófagos que han ingerido los microbios. Los linfocitos T expresan CD40L, que se acopla con CD40 en los macrófagos, y los linfocitos T segrega la citocina IFN- γ , que es un potente activador de macrófagos.



Citocinas producidas	IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22, quimiocinas
Citocinas que inducen esta subpoblación	IFN- γ , IL-12	IL-4	TGF- β , IL-6, IL-1, IL-23
Reacciones inmunitarias activadas	Activación de macrófagos, estimulación de la producción de anticuerpos IgG	Estimulación de la producción de IgE, activación de mastocitos y eosinófilos	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos
Defensa del huésped frente a	Microbios intracelulares	Parásitos: helmintos	Bacterias extracelulares y hongos
Función en la enfermedad	Enfermedades inflamatorias crónicas de mecanismo inmunitario (a menudo, autoinmunitarias)	Alergias	Enfermedades inflamatorias crónicas de mecanismo inmunitario (a menudo, autoinmunitarias)

Figura 4-5 Subpoblaciones de linfocitos T CD4+ efectoras. En respuesta a los estímulos (principalmente, citocinas) que estén presentes en el momento del reconocimiento del antígeno, los linfocitos T CD4+ colaboradores nativos se pueden diferenciar en poblaciones de células efectoras que producen grupos distintos de citocinas y que realizan funciones diferentes. Se resumen los tipos de reacciones inmunitarias que provoca cada subpoblación, y su función en la defensa del huésped y en las enfermedades inmunitarias. No se incluyen otras dos poblaciones de linfocitos T CD4+, las células reguladoras y los linfocitos colaboradores foliculares. IFN, interferón; IL, interleucina; TGF- β , factor transformador del crecimiento β .

La combinación de la activación mediada por CD40 e IFN- γ da lugar a la inducción de potentes sustancias microbicidas en los macrófagos, incluidas especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico, lo que lleva a la destrucción de los microbios ingeridos. Los linfocitos T_H2 producen reacciones celulares de defensa que están dominadas por los eosinófilos y no por los macrófagos. Como describimos más adelante, los linfocitos T CD4⁺ colaboradores estimulan también las respuestas de los linfocitos B por CD40L y citocinas. Algunos linfocitos T CD4⁺ se mantienen en órganos linfoides, en los que se activaron, y después migran hacia los folículos, donde estimulan las respuestas de anticuerpos. Esas células se denominan linfocitos T colaboradores foliculares.

Los linfocitos CD8⁺ activados se diferencian en LTC, que destruyen las células que albergan microbios en el citoplasma. Estos microbios pueden ser virus que infectan muchos tipos celulares o bacterias que son ingeridas por los macrófagos pero que han aprendido a escapar de las vesículas fagocíticas del citoplasma (donde son inaccesibles a la maquinaria de destrucción de los fagocitos, que, en gran parte, está confinada a las vesículas). Al destruir las células infectadas, las LTC eliminan los reservorios de la infección.

Inmunidad humoral: activación de linfocitos B y eliminación de microbios extracelulares

Tras su activación, los linfocitos B proliferan y después se diferencian en células plasmáticas que segregan varias clases distintas de anticuerpos, con funciones también diferentes (fig. 4-6). La activación de los linfocitos B sigue dos mecanismos principales.

- **Independiente de linfocitos T.** Muchos antígenos polisacáridos y lipídicos tienen determinantes antígenicos idénticos (epítomos) que les permiten interactuar con varias moléculas de receptores antígenicos en cada linfocito B e iniciar el proceso de activación de linfocitos B.

- **Dependiente de linfocitos T.** Los antígenos proteicos globulares habituales no pueden unirse a muchos receptores antígenicos y la respuesta completa de los linfocitos B a los antígenos proteicos requiere la ayuda de los linfocitos T CD4⁺. Los linfocitos B también actúan como CPA —ingieren los antígenos proteicos, los degradan y presentan los péptidos unidos a las moléculas de clase II del CPH para su reconocimiento por los linfocitos T colaboradores—. Los linfocitos T colaboradores expresan CD40L y segregan citocinas, que actúan coordinadamente para activar los linfocitos B.

Parte de la progenie de los clones expandidos de células se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Cada una de ellas segrega anticuerpos que tienen el mismo sitio de unión de antígenos que los anticuerpos de superficie celular (receptores de linfocitos B) que primero reconocen el antígeno. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción, principalmente, de anticuerpo IgM. Los antígenos proteicos, en virtud de las acciones de los linfocitos T colaboradores mediados por CD40L y citocinas, inducen la producción de anticuerpos de diferentes clases (IgG, IgA, IgE). Esta producción de anticuerpos funcionalmente diferentes, todos con la misma especificidad, se denomina cambio de clase de cadenas pesadas (isotipo); proporciona plasticidad en la respuesta de anticuerpos, lo que permite que los anticuerpos desempeñen muchas funciones. Los linfocitos T colaboradores también estimulan la producción de anticuerpos con afinidad cada vez mayor por el antígeno. Este proceso, denominado maduración de la afinidad, mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral.

La respuesta inmunitaria humoral combate los microbios de numerosos modos (v. fig. 4-6).

- Los anticuerpos se unen a los microbios e impiden que infecten las células, «neutralizando» así los microbios.

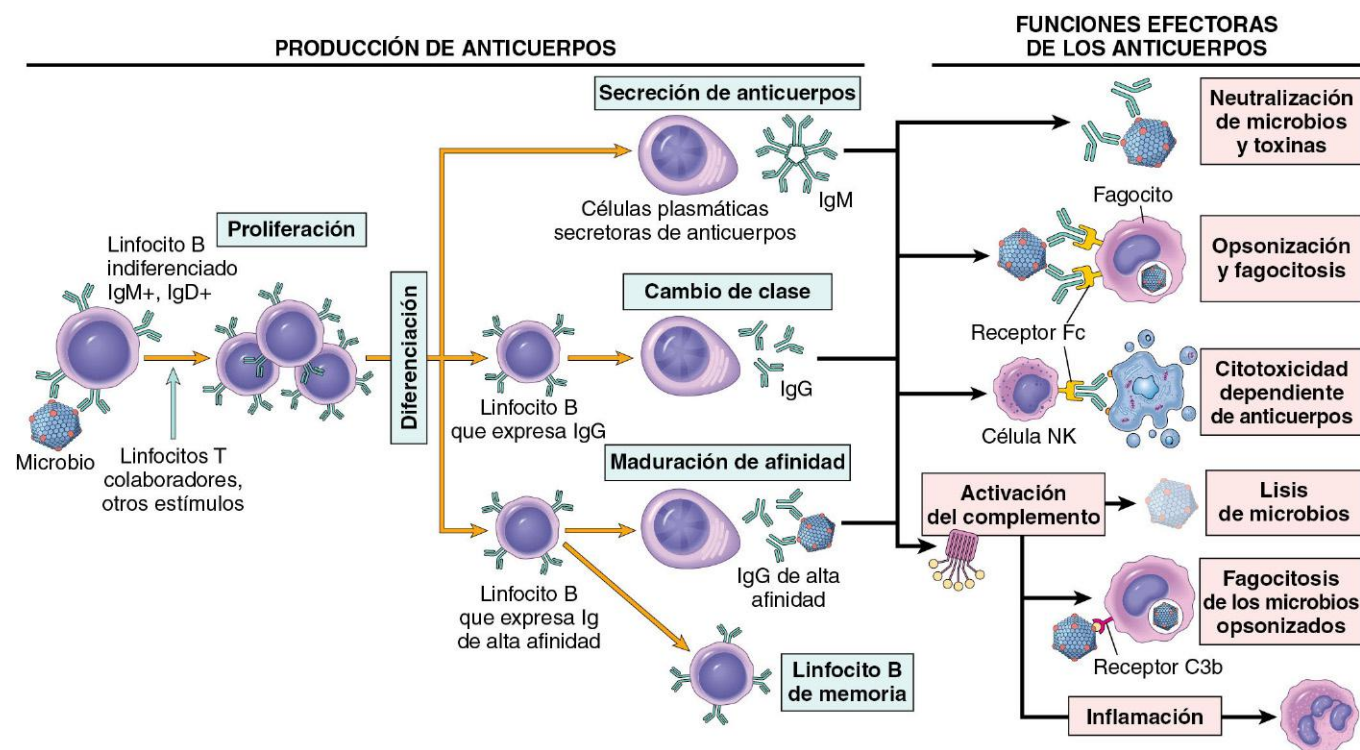


Figura 4-6 Inmunidad humoral. Los linfocitos B indiferenciados reconocen antígenos y, bajo la influencia de los linfocitos T colaboradores y de otros estímulos (no se muestran), son activados para proliferar y diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Algunos de los linfocitos B activados sufren un cambio de clase de cadenas pesadas y de maduración de la afinidad, y algunos se convierten en células de memoria de larga vida. Los anticuerpos de diferentes isotipos de cadenas pesadas (clases) efectúan funciones efectoras diferentes, mostradas a la derecha. Célula NK, linfocito citotóxico natural; Ig, inmunoglobulina.

- Los anticuerpos IgG revisten («opsonizan») los microbios y los seleccionan como diana para la fagocitosis, ya que los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para los colas Fc de la IgG.
- La IgG y la IgM activan el sistema del complemento a través de la vía clásica, y los productos del complemento favorecen la fagocitosis y la destrucción de microbios. La producción de la mayoría de los anticuerpos IgG opsonizantes y fijadores del complemento se estimula por la presencia de IFN- γ , que suele ser producido por linfocitos T_H1 colaboradores que responden a muchas bacterias y virus, y los anticuerpos IgG son mecanismos importantes para la defensa frente a esos microbios.
- La IgA es segregada en los tejidos mucosos y neutraliza microbios en la luz de los tubos respiratorio y digestivo (y otros tejidos mucosos).
- La IgG es transportada activamente a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que su sistema inmunitario haya madurado. Esto se denomina *inmunidad pasiva*.
- La IgG reviste los parásitos helmínticos y colabora con los mastocitos y con los eosinófilos para destruir los parásitos. Tal como se ha mencionado antes, los linfocitos colaboradores T_H2 segregan citocinas, que estimulan la producción de IgE y activan los eosinófilos, por lo que la respuesta frente a los helmintos es coordinada por los linfocitos T_H2.

Los anticuerpos IgG circulantes tienen semividas cercanas a las 3 semanas, mucho mayores que las de la mayoría de las proteínas en sangre, como consecuencia de los mecanismos especiales que favorecen el reciclado de la IgG y reducen su catabolismo. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos migran hacia la médula ósea y viven durante años, mientras siguen produciendo concentraciones bajas de anticuerpos.

Disminución de las respuestas inmunitarias y memoria inmunológica

La mayoría de los linfocitos efectores inducidos por un patógeno infeccioso mueren por apoptosis después de que el microbio haya sido eliminado, por lo que el sistema inmunitario regresa a su estado de reposo basal. Este retorno a un estado estable o de equilibrio se denomina homeostasis, y se produce porque los microbios proporcionan estímulos esenciales para la activación y supervivencia de los linfocitos, y las células efectoras tienen una vida corta. Por tanto, a medida que los estímulos son eliminados, los linfocitos activados ya no se mantienen vivos.

La activación inicial de los linfocitos genera también *células de memoria* de vida larga, que pueden sobrevivir durante años después de la infección. Las células de memoria son una reserva expandida de linfocitos con especificidad antigénica (en mayor cantidad que las células indiferenciadas específicas para cualquier antígeno que esté presente antes del encuentro con el antígeno), y responden más rápidamente y con mayor efectividad frente al antígeno que las células indiferenciadas. Este es el motivo por el cual la generación de células de memoria es un objetivo importante de la vacunación.

Esta breve descripción de la respuesta inmunitaria normal prepara el escenario para introducir las situaciones en las que las respuestas inmunitarias se vuelven anómalas, y cómo estas anomalías llevan a lesión tisular y enfermedad.

RESUMEN

Visión general de las respuestas inmunitarias normales

- La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa frente a los microbios infecciosos.

- La reacción temprana a los microbios está mediada por los mecanismos de la inmunidad innata, preparados para responder a los microbios. Entre estos mecanismos están las barreras epiteliales, los fagocitos, las células NK y las proteínas del plasma (p. ej., del sistema del complemento). Con frecuencia, la reacción de la inmunidad innata se manifiesta en forma de inflamación.
- Las reacciones de defensa de la inmunidad adaptativa se desarrollan lentamente, pero son más potentes y especializadas.
- Los microbios y otros antígenos extraños son capturados por las CD y transportados a los ganglios linfáticos, donde los antígenos son reconocidos por los linfocitos indiferenciados (vírgenes). Los linfocitos son activados para proliferar y diferenciarse en células efectoras y de memoria.
- La inmunidad celular es la reacción de los linfocitos T, diseñada para combatir a los microbios asociados a las células (p. ej., microbios fagocitados y microbios presentes en el citoplasma de las células infectadas). La inmunidad humoral está mediada por anticuerpos y es efectiva frente a los microbios extracelulares (en la circulación y en las luces mucosas).
- Los linfocitos T CD4⁺ colaboradores ayudan a los linfocitos B a elaborar anticuerpos, activar macrófagos para destruir microbios ingeridos, estimular el reclutamiento de los leucocitos y regular todas las respuestas inmunitarias frente a los antígenos proteicos. Las funciones de los linfocitos T CD4⁺ están mediadas por proteínas segregadas denominadas citocinas. Los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ destruyen las células que expresan antígenos en el citoplasma que son reconocidos como extraños (p. ej., células infectadas por virus y tumorales).
- Los anticuerpos secretados por las células plasmáticas neutralizan los microbios y bloquean su infectividad, y promueven la fagocitosis y la destrucción de patógenos. Los anticuerpos confieren también inmunidad pasiva a los neonatos.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: MECANISMOS DE LA LESIÓN DE MEDIACIÓN INMUNITARIA

Las respuestas inmunitarias que normalmente son protectoras también pueden causar lesión tisular. Las reacciones inmunitarias nocivas se agrupan bajo el término de *hipersensibilidad* y los trastornos resultantes se denominan enfermedades por hipersensibilidad. Este término se originó a partir de la idea de que las personas en las que se organizan respuestas inmunitarias frente a un antígeno están «sensibilizadas» frente al mismo, de manera que las reacciones patológicas o excesivas representan manifestaciones de un estado «hipersensible». Normalmente, un sistema casi perfecto de comprobaciones y equilibrios optimiza la erradicación de los microorganismos infectantes sin provocar lesiones graves a los tejidos del huésped. No obstante, las respuestas inmunitarias pueden estar mal controladas o bien mal dirigidas hacia tejidos del huésped y, en esas situaciones, la respuesta beneficiosa suele ser la causa de la enfermedad. En esta sección describiremos las causas y los mecanismos generales de las enfermedades por hipersensibilidad y, a continuación, comentaremos las situaciones específicas en las que la respuesta inmunitaria es la responsable del trastorno.

Causas de las reacciones de hipersensibilidad

Las respuestas inmunitarias patológicas pueden ser dirigidas frente a diferentes tipos de antígenos y ser consecuencia de varias anomalías de base.

- **Autoinmunidad: reacciones frente a los antígenos propios.** Normalmente, el sistema inmunitario no reacciona frente a los antígenos generados por uno mismo. Este fenómeno se denomina autotolerancia e implica que el cuerpo «tolera» sus propios antígenos. En ocasiones, la autotolerancia fracasa, dando lugar a reacciones frente a las células y tejidos propios del organismo. En conjunto, tales reacciones constituyen la autoinmunidad. Las enfermedades causadas por ella se conocen como enfermedades autoinmunitarias. Volveremos a los mecanismos de autotolerancia y autoinmunidad más adelante en este capítulo.
- **Reacciones frente a microbios.** Hay muchos tipos de reacciones frente a los antígenos microbianos que pueden causar enfermedad. En algunos casos, parece que la reacción es excesiva o que el antígeno microbiano es inhabitualmente persistente. Si se producen anticuerpos contra tales antígenos, los anticuerpos pueden unirse a los antígenos microbianos para elaborar inmunocomplejos, que se depositan en los tejidos y desencadenan inflamación; este es el mecanismo de base de la glomerulonefritis postestreptocócica (v. capítulo 13). Las respuestas de los linfocitos T frente a microbios persistentes pueden dar lugar a una intensa inflamación, en ocasiones con la formación de granulomas (v. capítulo 2); esta es la causa de la lesión tisular en la tuberculosis y en otras infecciones. Rara vez, los anticuerpos o los linfocitos T reactivos a un microbio tienen reacciones cruzadas con un tejido del huésped; se cree que esta es la base de la cardiopatía reumática (v. capítulo 10). En ocasiones, la respuesta inmunitaria causante de la enfermedad puede ser completamente normal, pero, en el proceso de erradicación de la infección, los tejidos del huésped resultan dañados. En la hepatitis vírica, el virus que infecta las células hepáticas no es citopático, pero es reconocido como extraño por el sistema inmunitario. Los linfocitos T citotóxicos intentan eliminar las células infectadas y esta respuesta inmunitaria normal daña los hepatocitos.
- **Reacciones frente a antígenos ambientales.** La mayoría de los individuos sanos no reaccionan de modo intenso frente a sustancias ambientales comunes (p. ej., pólenes, desechos

cutáneos de animales o ácaros del polvo), pero casi el 20% de la población es «alérgica» a estas sustancias. Estos individuos están genéticamente predispuestos para generar respuestas inmunitarias inusuales frente a una variedad de antígenos no infecciosos y por lo demás inocuos, a los que todos los individuos se hallan expuestos pero frente a los que solo algunos reaccionan.

En todas estas afecciones, la lesión tisular está causada por los mismos mecanismos que, en condiciones normales, funcionan para eliminar los patógenos infecciosos —es decir, anticuerpos, linfocitos T efectores y otras células efectoras—. El problema en estas enfermedades es que la respuesta es desencadenada y mantenida de modo inapropiado. Dado que los estímulos para estas respuestas inmunitarias anómalas son difíciles o imposibles de eliminar (p. ej., autoantígenos, microbios persistentes o antígenos ambientales) y que el sistema inmunitario tiene muchos circuitos de retroalimentación intrínsecos positivos (mecanismos de amplificación), una vez que comienza una respuesta inmunitaria patológica es difícil controlarla o eliminarla. Por tanto, estas enfermedades por hipersensibilidad tienden a ser crónicas, con frecuencia debilitantes y constituyen desafíos terapéuticos. Como la inflamación, típicamente la crónica, es un componente importante de la patología de estos trastornos, en ocasiones se agrupan bajo la denominación *enfermedades inflamatorias de mediación inmunitaria*.

Tipos de reacciones de hipersensibilidad

Habitualmente, las reacciones de hipersensibilidad se dividen en cuatro tipos, en función del mecanismo inmunitario principal responsable de la lesión. Hay tres variaciones en la lesión mediada por anticuerpos, mientras que el cuarto tipo está mediado por linfocitos T (tabla 4-1). La base teórica para esta clasificación es que el mecanismo de la lesión inmunitaria es, con frecuencia, un buen predictor de las manifestaciones clínicas y puede, incluso, ayudar a orientar el tratamiento. Sin embargo, esta clasificación de la enfermedad de mediación inmunitaria no es perfecta, porque en un trastorno pueden coexistir varias reacciones inmunitarias.

- La **hipersensibilidad inmediata (tipo I)**, a menudo denominada **alergia**, es consecuencia de la activación por antígenos ambientales del subgrupo T_H2 de linfocitos T CD4⁺ colaboradores que conduce a la producción de anticuerpos IgE, que se unen a los mastocitos. Cuando estas moléculas de IgE se

Tabla 4-1 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

Tipo	Mecanismos inmunitarios	Lesiones histopatológicas	Trastornos prototípicos
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Producción de anticuerpos IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros mediadores de los mastocitos; posteriormente, reclutamiento de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación	Anafilaxia; alergias; asma bronquial (formas atópicas)
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno en la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de la célula diana por el complemento activado o por los receptores Fc; reclutamiento de leucocitos	Fagocitosis y lisis de las células, inflamación; en algunas enfermedades, alteraciones funcionales sin lesión tisular	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de Goodpasture
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores Fc → liberación de enzimas y otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)	Lupus eritematoso sistémico; algunas formas de glomerulonefritis; enfermedad del suero; reacción de Arthus
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Linfocitos T activados → 1) liberación de citocinas, inflamación y activación de los macrófagos; 2) citotoxicidad mediada por linfocitos T	Infiltrados celulares perivasculares; edema; formación de granulomas; destrucción celular	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple; diabetes de tipo I; tuberculosis

IgE, IgG, IgM, inmunoglobulinas E, G, M.

unen al antígeno (alérgeno), en los mastocitos se desencadena la liberación de mediadores que, de modo temporal, afectan a la permeabilidad vascular e inducen la contracción del músculo liso en diversos órganos, al mismo tiempo que pueden estimular una inflamación más prolongada (reacción de fase tardía). Estas enfermedades se denominan comúnmente trastornos alérgicos o atópicos.

- Las *enfermedades de hipersensibilidad mediadas por anticuerpos (tipo II)* son provocadas por anticuerpos que se unen al tejido o a antígenos de la superficie celular, y promueven la fagocitosis y la destrucción de las células revestidas o desencadenan inflamación patológica en los tejidos.
- Las *enfermedades de hipersensibilidad mediadas por inmunocomplejos (tipo III)* están causadas por anticuerpos que se unen a antígenos para formar complejos que circulan y pueden depositarse en los lechos vasculares y estimular la inflamación, típicamente secundaria a la activación del complemento. La lesión tisular en estos trastornos es el resultado de la inflamación.
- Las *enfermedades de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (tipo IV)* se deben, principalmente, a las respuestas inmunitarias en las que los linfocitos T de las subpoblaciones T_H1 y T_H17 producen citocinas que inducen la inflamación y activan los neutrófilos y macrófagos, que son responsables de la lesión tisular. Los $LTC\ CD8^+$ también pueden contribuir a la lesión, al matar indirectamente las células del huésped.

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

La *hipersensibilidad inmediata* es una reacción tisular que se produce rápidamente (generalmente en pocos minutos) después de la interacción del antígeno con el anticuerpo IgE que está unido a la superficie de los mastocitos en un huésped sensibilizado. La reacción se inicia con la entrada de un antígeno, denominado alérgeno porque desencadena alergia. Muchos alérgenos son sustancias ambientales inocuas para la mayoría de los individuos, pero algunos heredan aparentemente genes que hacen que puedan desarrollar alergias. Esta susceptibilidad se manifiesta por la propensión de estas personas a elaborar unas respuestas T_H2 enérgicas y, posteriormente, anticuerpos IgE contra los alérgenos. La IgE es crucial para que se produzcan la activación de los mastocitos y la liberación de mediadores que son responsables de las manifestaciones clínicas y patológicas de la reacción. La hipersensibilidad inmediata puede producirse como una reacción local que es meramente molesta (p. ej., rinitis estacional o fiebre del heno) o muy debilitante (asma), o bien puede culminar en un trastorno sistémico fatal (anafilaxia).

Secuencia de acontecimientos en las reacciones de hipersensibilidad inmediata

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad siguen la misma secuencia de respuestas celulares (fig. 4-7).

- *Activación de los linfocitos T_H2 y producción de anticuerpos IgE.* Los alérgenos pueden introducirse en el cuerpo mediante inhalación, ingestión o inyección. Las variables que probablemente contribuyan a unas respuestas T_H2 intensas a los alérgenos comprenden la vía de entrada, la dosis y la cronicidad de la exposición al antígeno, así como la estructura genética del huésped. No está claro si las sustancias alérgicas también tienen propiedades estructurales únicas que les confieren la capacidad de provocar respuestas T_H2 . La *hipersensibilidad inmediata* es la reacción mediada por linfocitos T_H2 prototípica. Los linfocitos T_H2 que son inducidos segregan varias citocinas, incluidas la IL-4, la IL-5 y la IL-13, que son responsables de prácticamente todas las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La IL-4

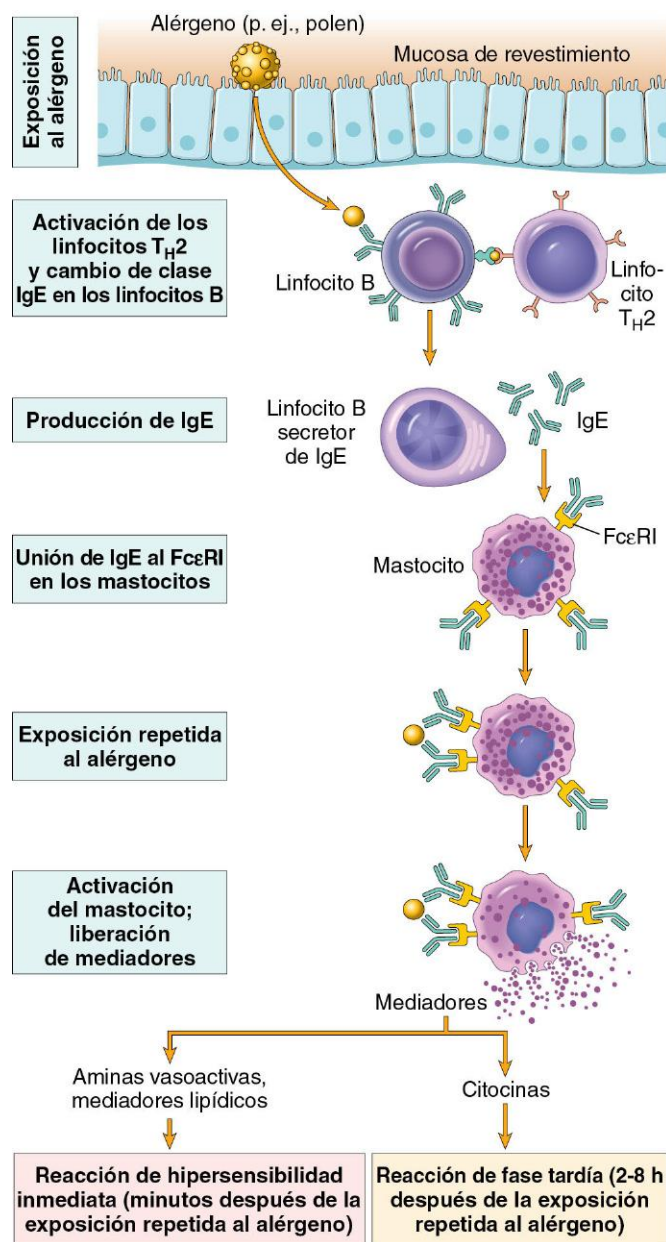


Figura 4-7 Secuencia de acontecimientos en la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones por hipersensibilidad inmediata se inician con la introducción de un alérgeno que estimula las respuestas T_H2 y la producción de IgE. El alérgeno se une a los receptores Fc (FcεRI) en los mastocitos y la exposición posterior al mismo activa los mastocitos para segregar los mediadores responsables de las manifestaciones patológicas de la hipersensibilidad inmediata. Ig, inmunoglobulina.

estimula los linfocitos B específicos del alérgeno para que el alérgeno sufra un cambio de clase de la cadena pesada hacia la IgE, así como para segregar este isotipo de inmunoglobulinas. La IL-5 activa los eosinófilos que son reclutados hacia el lugar de la reacción, y la IL-13 actúa en las células epiteliales y estimula la secreción de moco. Los linfocitos T_H2 a menudo son reclutados hacia el lugar de las reacciones alérgicas en respuesta a las quimiocinas que son producidas localmente. Entre esas quimiocinas se encuentra la eotaxina, que también recluta eosinófilos hacia el mismo lugar.

- *Sensibilización de los mastocitos por anticuerpo IgE.* Los mastocitos derivan de la médula ósea y se hallan ampliamente distribuidos en los tejidos y, con frecuencia, residen cerca de

los vasos sanguíneos y de los nervios, así como en localizaciones subepiteliales. Los mastocitos expresan un receptor de alta afinidad para la porción Fc de la cadena pesada ϵ de la IgE, denominado Fc ϵ RI. Aunque la concentración sérica de IgE sea muy baja (en el rango de 1 a 100 μ g/ml), la afinidad del receptor Fc ϵ RI del mastocito es tan alta que siempre está ocupada por IgE. Estos mastocitos portadores de anticuerpos son «sensibilizados» para reaccionar si el antígeno se une a las moléculas de anticuerpo. Los basófilos son la contrapartida circulante de los mastocitos. Expresan también Fc ϵ RI, pero no está establecida su función en la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata (porque estas reacciones se producen en tejidos y no en la circulación). El tercer tipo celular que expresa Fc ϵ RI son los eosinófilos, que, con frecuencia, se hallan presentes en estas reacciones y también tienen una función en la defensa del huésped mediada por IgE frente a las infecciones por helmintos, descritas más adelante.

- **Activación de los mastocitos y liberación de mediadores.** Cuando los individuos que fueron sensibilizados por exposición a un alérgeno se vuelven a exponer al mismo, se une a múltiples moléculas de IgE específicas en los mastocitos, generalmente en el sitio de entrada del alérgeno o en su proximidad. Cuando estas moléculas de IgE están entrecruzadas, se desencadenan varias señales bioquímicas en los mastocitos, que culminan en la secreción de varios mediadores de los mastocitos. Tres grupos de mediadores son los más importantes en las diferentes reacciones de hipersensibilidad inmediata (fig. 4-8):

- **Aminas vasoactivas liberadas de los depósitos de gránulos.** Los gránulos de los mastocitos contienen histamina, que es liberada segundos o minutos después de la activación. La histamina provoca vasodilatación, un aumento de la permeabilidad vascular, la contracción del músculo liso y un incremento de la secreción de moco. Otros mediadores liberados rápidamente son la adenosina (que causa broncoconstricción e inhibe la agregación plaquetaria) y factores quimiotácticos para neutrófilos y eosinófilos. Entre los otros contenidos de los gránulos de los mastocitos que pueden ser secretados se encuentran varias proteasas neutras (p. ej., tripsina), que pueden dañar los tejidos, así como generar cininas y desdoblar componentes del complemento para producir otros factores quimiotácticos e inflamatorios (p. ej., C3a; v. capítulo 2). Los gránulos también contienen proteoglucanos ácidos (heparina, sulfato de condroitina), cuya función principal parece ser una matriz para el almacenamiento de las aminas.

- **Mediadores lípidos de síntesis reciente.** Los mastocitos sintetizan y secretan prostaglandinas y leucotrienos por las mismas vías que los leucocitos (v. capítulo 2). Estos mediadores lípidos tienen varias acciones que son importantes en las reacciones de hipersensibilidad inmediata. La prostaglandina D_2 (PGD_2) es el mediador más abundante generado por la vía de la ciclooxigenasa en los mastocitos. Causa un intenso broncoespasmo, así como un aumento de la secreción de moco. Los leucotrienos C_4 y D_4 (LTC_4 y LTD_4 , respectivamente) son los agentes vasoactivos y espasmógenos más potentes conocidos; desde un punto de vista molar, son varios cientos de veces más activos que la histamina a la hora de provocar un aumento de la permeabilidad vascular y la contracción de la musculatura lisa bronquial. El LTB_4 es muy quimiotáctico para los neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

- **Citocinas.** La activación de los mastocitos da lugar a la síntesis y a la secreción de varias citocinas importantes para la reacción de fase tardía. Entre ellas están el TNF y las quimiocinas, que reclutan y activan leucocitos (v. capítulo 2), la IL-4 y la IL-5, que amplifican la reacción

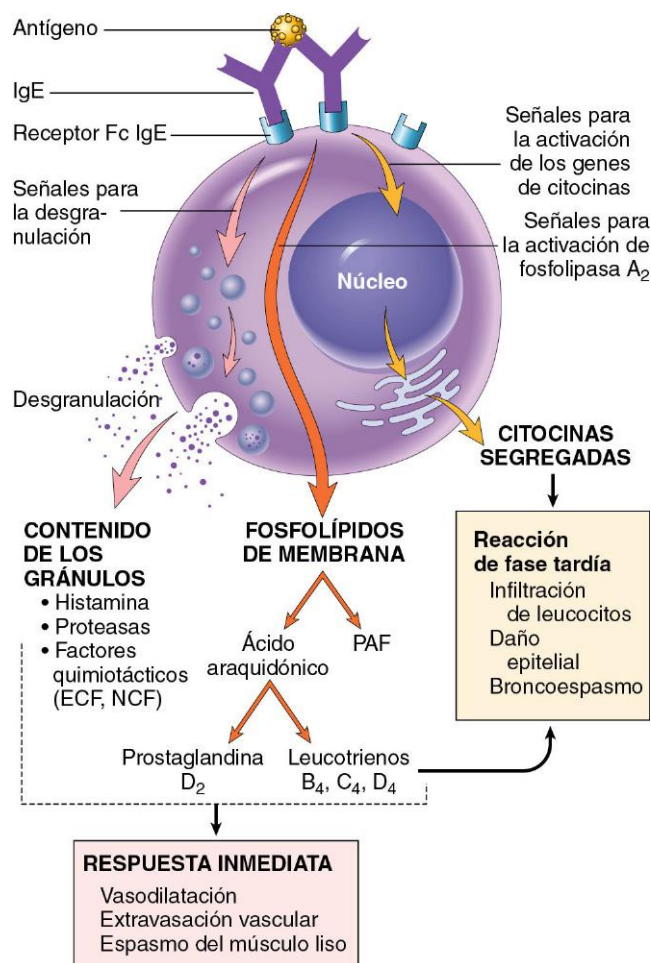


Figura 4-8 Mediadores de los mastocitos. Con la activación, los mastocitos liberan varias clases de mediadores que son responsables de las reacciones de las fases inmediata y tardía. ECF, factor quimiotáctico de eosinófilos; Ig, inmunoglobulina; NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos (ninguno de estos ha sido definido bioquímicamente); PAF, factor activador de plaquetas.

inmunitaria comenzada por T_H2, y la IL-13, que estimula la secreción de moco en las células epiteliales.

En resumen, diversos compuestos que actúan sobre los vasos sanguíneos, el músculo liso y los leucocitos son mediadores de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (tabla 4-2). Algunos de estos compuestos son liberados rápidamente de los mastocitos sensibilizados y causan las intensas reacciones inmediatas que acompañan a afecciones como la anafilaxia sistémica. Otros, como las citocinas, son responsables de la inflamación observada en las reacciones de fase tardía.

Con frecuencia, la reacción desencadenada por IgE tiene dos fases bien definidas (fig. 4-9): 1) la *respuesta inmediata*, caracterizada por vasodilatación, extravasación vasculares y espasmo del músculo liso, que, por lo general, se manifiesta en 5 a 30 min después de la exposición a un alérgeno y que remite a los 60 min, y 2) una segunda *reacción de fase tardía*, que suele instaurarse de 2 a 8 h más tarde y tener una duración de varios días, y que se caracteriza por inflamación, así como destrucción tisular, como, por ejemplo, daño de las células del epitelio mucoso. Las células inflamatorias dominantes en la reacción de fase tardía son los neutrófilos, eosinófilos y linfocitos, especialmente los linfocitos T_H2. Los neutrófilos son reclutados por varias citocinas; sus funciones en la inflamación fueron descritas en el capítulo 2. Los eosinófilos son reclutados por la eotaxina

Tabla 4-2 Resumen de la acción de los mediadores de los mastocitos en la hipersensibilidad inmediata (tipo I)

Acción	Mediadores
Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular	Histamina PAF Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas Prostaglandina D ₂
Espasmo del músculo liso	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamina Prostaglandinas PAF
Infiltración celular	Citocinas (p. ej., quimiocinas, TNF) Leucotrieno B ₄ Factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos (no definidos bioquímicamente)

PAF, factor activador de plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral.

y otras quimiocinas liberadas del epitelio activado por el TNF, y son importantes efectores de la lesión tisular en la respuesta de fase tardía. Los eosinófilos producen una proteína básica mayor y una proteína catiónica del eosinófilo, que son tóxicas para las células epiteliales, y el LTC₄ y el factor activador de plaquetas, que promueven la inflamación. Las citocinas producidas por los linfocitos T_H2 tienen múltiples acciones, ya descritas antes. Los leucocitos reclutados pueden amplificar y mantener la respuesta inflamatoria aun en ausencia de una exposición continua al alérgeno. Además, los leucocitos inflamatorios son responsables de gran parte de la lesión celular epitelial en la hipersensibilidad inmediata. Como la inflamación es un componente importante de muchas de las enfermedades alérgicas, sobre todo del asma y de la dermatitis atópica, el tratamiento suele incluir fármacos antiinflamatorios, como corticoesteroides.

Manifestaciones clínicas y patológicas

Una reacción de hipersensibilidad inmediata puede manifestarse como un trastorno sistémico o como una reacción local. La naturaleza de la reacción viene determinada con frecuencia por la vía de exposición al antígeno. La administración sistémica

(parenteral) de antígenos proteicos (p. ej., en el veneno de abeja) o fármacos (p. ej., penicilina) puede ocasionar una anafilaxia sistémica. A los pocos minutos de la exposición en un huésped sensibilizado, se produce picor, urticaria y eritema cutáneo, seguidos de profunda dificultad respiratoria causada por broncoconstricción pulmonar y acentuada hipersecreción de moco. El edema laríngeo puede exacerbar el cuadro al causar obstrucción de la vía respiratoria superior. Además, puede verse afectada la musculatura de todo el tubo digestivo, lo que da lugar a vómitos, dolores cólicos abdominales y diarrea. Sin una intervención inmediata puede producirse una vasodilatación sistémica con caída de la presión sanguínea (shock anafiláctico), y es posible que el paciente progrese a colapso circulatorio y muerte en pocos minutos.

Las reacciones locales se producen, generalmente, cuando el antígeno queda confinado a una localización particular, como la piel (por contacto, que causa urticaria), el tubo digestivo (por ingestión, que provoca diarrea) o el pulmón (por inhalación, que da lugar a broncoconstricción). Las formas comunes de alergias cutáneas y de los alimentos, fiebre del heno y ciertas formas de asma son ejemplos de reacciones alérgicas localizadas. No obstante, la ingestión o la inhalación de los alérgenos también pueden desencadenar las reacciones sistémicas.

La susceptibilidad a las reacciones localizadas de tipo I tiene un intenso componente genético y el término *atopia* se utiliza para indicar la predisposición familiar a presentar este tipo de reacciones localizadas. Los pacientes que padecen alergia nasobronquial (incluidas la fiebre del heno y algunas formas de asma) a menudo tienen antecedentes familiares de afecciones similares. Los genes implicados en la susceptibilidad al asma y a otros trastornos atópicos son los que codifican moléculas HLA (que pueden conferir la capacidad de respuesta inmunitaria ante alérgenos concretos), citocinas (que pueden controlar las respuestas T_H2), un componente de FcεRI y ADAM33, una metaloproteína que es posible que participe en el remodelado tisular de las vías respiratorias.

Evidentemente, las reacciones de hipersensibilidad inmediata no evolucionan únicamente para causar molestias y enfermedad en el ser humano. La respuesta inmunitaria dependiente de los linfocitos T_H2 e IgE —en particular, la reacción inflamatoria de fase tardía— desempeña una función protectora importante en las infecciones parasitarias. Los anticuerpos IgE se producen en respuesta a muchas infecciones por helmintos, y su función

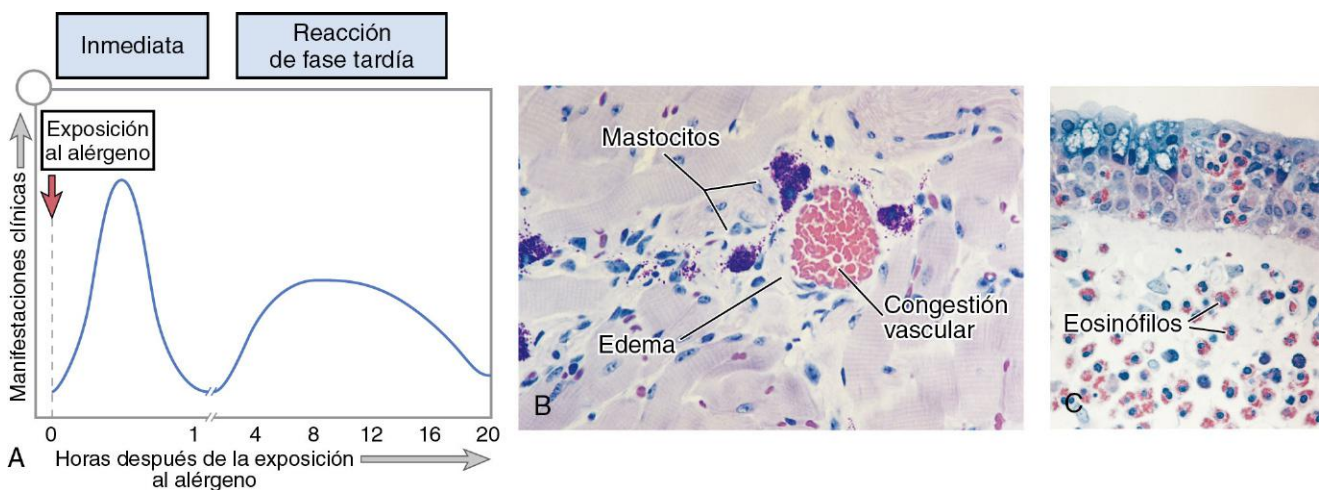


Figura 4-9 Hipersensibilidad inmediata. **A.** Cinética de las reacciones de las fases inmediata y tardía. La reacción inmediata vascular y del músculo liso al alérgeno se desarrolla unos minutos después de la exposición (exposición al alérgeno en un individuo previamente sensibilizado), y la reacción de fase tardía, de 2 a 24 h más tarde. **B-C.** Morfología: la reacción inmediata (**B**) se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema, y la reacción de fase tardía (**C**), por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T.

(B y C, por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

fisiológica es identificar los helmintos para que sean destruidos por los eosinófilos y los mastocitos. Estos últimos también están implicados en la defensa frente a las infecciones bacterianas. Además, los aficionados a las serpientes se sentirán aliviados al saber que sus mastocitos pueden protegerlos de los venenos de serpientes al liberar proteasas granulares que degradan las toxinas. Sigue siendo toda una incógnita por qué estas respuestas beneficiosas son activadas inapropiadamente por los antígenos ambientales inocuos que ocasionan las alergias.

RESUMEN

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

- Denominada también reacciones alérgicas o alergias
- Inducida por antígenos ambientales (alérgenos) que estimulan respuestas T_H2 energías y producción de IgE en individuos genéticamente susceptibles
- La IgE reviste los mastocitos al unirse a los receptores Fcε; la reexposición al alérgeno lleva al entrecruzamiento de IgE y FcεRI, a la activación de mastocitos y a la liberación de mediadores.
- Los mediadores principales son la histamina, proteasas y otros contenidos de los gránulos; prostaglandinas y leucotrienos; y citocinas.
- Los mediadores son responsables de las reacciones inmediatas vasculares y del músculo liso, así como de la reacción de fase tardía (inflamación).
- Las manifestaciones clínicas pueden ser locales o sistémicas y varían de una rinitis levemente molesta a una anafilaxia mortal.

Enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Los trastornos de hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II) están causados por anticuerpos dirigidos contra antígenos diana sobre la superficie celular u otros componentes tisulares. Los antígenos pueden ser moléculas normales intrínsecas a las membranas celulares o a la matriz extracelular o antígenos exógenos adsorbidos (p. ej., metabolito de un fármaco). Las anomalías mediadas por anticuerpos son la causa fundamental de muchas enfermedades humanas; en la tabla 4-3 se ofrecen varios ejemplos de dichas entidades. En todos estos trastornos, el daño tisular o las anomalías funcionales son el resultado de un número limitado de mecanismos.

Mecanismos de las enfermedades mediadas por anticuerpos

Los anticuerpos causan enfermedad al seleccionar como objetivo células para la fagocitosis, activando el sistema del complemento e interfiriendo en las funciones celulares normales (fig. 4-10). Los anticuerpos responsables suelen ser anticuerpos de alta afinidad que son capaces de activar el complemento y de unirse a los receptores Fc de los fagocitos.

- *Opsonización y fagocitosis.* Cuando las células circulantes, como los eritrocitos o las plaquetas, son revestidas (opsonizadas) por autoanticuerpos, con o sin proteínas del complemento, se convierten en objetivos para la fagocitosis por los neutrófilos o macrófagos (fig. 4-10, A). Estos fagocitos expresan receptores para las colas Fc de los anticuerpos IgG y para los productos de degradación de la proteína del complemento C3, y utilizan estos receptores para unirse a las partículas opsonizadas e ingerirlas. Las células opsonizadas suelen ser

Tabla 4-3 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana eritrocítica (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana plaquetaria (integrina GpIIb/IIIa)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas	Sangrado
Pénfigo vulgar	Proteínas en las uniones intercelulares de las células epidérmicas (desmogleína epidérmica)	Activación de proteasas mediada por anticuerpos, desestructuración de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas
Vasculitis causada por ANCA	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, presumiblemente liberadas de neutrófilos activados	Desgranulación de neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colágena en las membranas basales de los glomerulos renales y alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y por los receptores Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared estreptocócica; el anticuerpo reacciona de modo cruzado con antígeno miocárdico	Inflamación, activación de macrófagos	Miocarditis
Miastenia grave	Receptor de acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, disminuye por modulación los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de TSH	Estimulación mediada por anticuerpos de los receptores de la TSH	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a insulina	Receptor de insulina	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂	Eritropoyesis anómala, anemia

ANCA, anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo; TSH, hormona tiroestimulante.

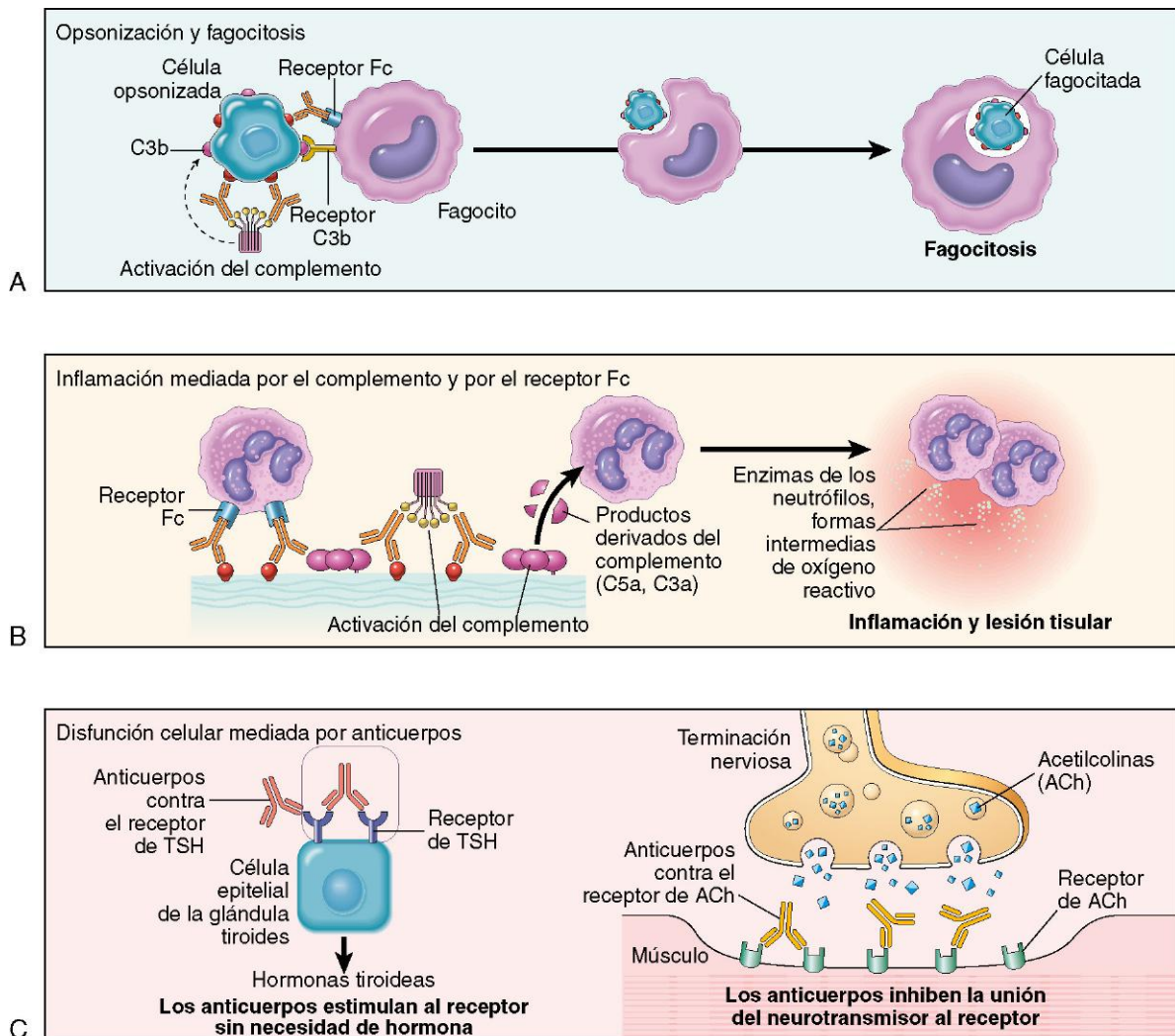


Figura 4-10 Mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos. **A.** Opsonización de las células por anticuerpos y componentes del complemento, e ingestión de células opsonizadas por fagocitos. **B.** Inflamación inducida por la unión de anticuerpos a los receptores Fc de los leucocitos y por productos de degradación del complemento. **C.** Los anticuerpos contra los receptores alteran la función de estos. En estos ejemplos, los anticuerpos contra el receptor de la hormona tiroestimulante (TSH) activan las células de la glándula tiroides en la enfermedad de Graves, y los anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (ACh) deterioran la transmisión neuromuscular en la miastenia grave.

- eliminadas en el bazo, razón por la que la esplenectomía aporta ciertos beneficios en la trombocitopenia autoinmunitaria y en la anemia hemolítica.
- **Inflamación.** Los anticuerpos que se unen a antígenos celulares o tisulares activan el sistema de complemento a través de la vía «clásica» (fig. 4-10, B). Los productos de activación del complemento cumplen varias funciones (v. fig. 2-18, capítulo 2), una de las cuales consiste en reclutar neutrófilos y monocitos, desencadenando así la inflamación en los tejidos. Los leucocitos también se pueden activar mediante la implicación de receptores Fc, que reconocen los anticuerpos unidos. Claros ejemplos de este mecanismo de lesión son el síndrome de Goodpasture y el pénfigo vulgar.
 - **Disfunción celular mediada por anticuerpos.** En algunos casos, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la superficie celular alteran o desregulan la función celular sin causar lesión celular o inflamación (fig. 4-10, C). En la miastenia grave, los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en las placas motoras terminales de los músculos esqueléticos inhiben la transmisión neuromuscular, lo que da lugar a debilidad muscular. Los anticuerpos también pueden estimular la función

celular de modo inapropiado. En la enfermedad de Graves, los anticuerpos contra el receptor de la hormona tiroestimulante estimulan las células epiteliales de la tiroides para que segreguen hormonas tiroideas, lo que provoca hipertiroidismo. Los anticuerpos contra las hormonas y otras proteínas esenciales pueden neutralizar y bloquear la acción de estas moléculas, causando así trastornos funcionales.

Enfermedades por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)

Los *inmunocomplejos antígeno-anticuerpo* que se forman en la circulación pueden depositarse en los vasos sanguíneos, lo que produce la activación del complemento e inflamación aguda. Los antígenos de estos complejos pueden ser exógenos, como las proteínas microbianas, o endógenos, como las nucleoproteínas. La mera formación de inmunocomplejos no es equiparable a enfermedad por hipersensibilidad; se producen complejos antígeno-anticuerpo durante muchas respuestas inmunitarias y suelen ser fagocitados y destruidos. Estos complejos resultan patógenos

Tabla 4-4 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	Antígenos nucleares	Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígeno(s) de la pared estreptocócica; puede(n) depositarse en la membrana basal glomerular	Nefritis
Panarteritis nudosa	Antígeno del virus de la hepatitis B en algunos casos	Vasculitis sistémica
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (p. ej., <i>Yersinia</i>)	Artritis aguda
Enfermedad del suero	Proteínas diversas, como la proteína extraña del suero (globulina antitimocito de caballo)	Artritis, vasculitis, nefritis
Reacción de Arthus (experimental)	Proteínas extrañas diversas	Vasculitis cutánea

solo cuando se producen en grandes cantidades, persisten y se depositan en tejidos. Los inmunocomplejos patógenos pueden formarse en la circulación y, posteriormente, depositarse en los vasos sanguíneos o bien pueden formarse complejos en lugares donde se ha depositado el antígeno (inmunocomplejos *in situ*). La lesión mediada por inmunocomplejos puede ser sistémica, si se forman complejos en la circulación y se depositan en varios órganos, o localizada en órganos particulares (p. ej., riñones, articulaciones o piel), si se forman complejos y se depositan en una localización específica. El mecanismo de la lesión tisular es el mismo con independencia del patrón de distribución; sin embargo, la secuencia de acontecimientos y las condiciones que llevan a la formación de inmunocomplejos sistémicos y locales son diferentes y se considerarán separadamente. Las enfermedades por inmunocomplejos son algunos de los trastornos inmunológicos más frecuentes (tabla 4-4).

Enfermedad sistémica por inmunocomplejos

La patogenia de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos puede dividirse en tres fases: 1) formación de complejos antígeno-anticuerpo en la circulación; 2) depósito de inmunocomplejos en diversos tejidos, iniciando así 3) una reacción inflamatoria en diversas localizaciones por todo el organismo (fig. 4-11).

La *enfermedad del suero aguda* es el prototipo de un trastorno sistémico por inmunocomplejos. Se describió por primera vez en personas a las que se administraron grandes cantidades de suero ajeno para una vacunación pasiva (p. ej., en individuos que recibían suero de caballo con anticuerpos antidiftéricos). Ahora se ven solo casos aislados (p. ej., en pacientes que reciben inyecciones con globulina antitimocitos procedente de conejo o caballo para el tratamiento de la anemia aplásica o el rechazo del injerto, o en sujetos que son mordidos por una serpiente y que reciben anticuerpos antiveneno elaborados en animales). Aunque la enfermedad del suero ya no es frecuente, el estudio de su patogenia arroja luz sobre los mecanismos de las enfermedades por inmunocomplejos en el ser humano. Aproximadamente 5 días después de la inyección de la proteína extraña se producen los anticuerpos específicos, que reaccionan contra el antígeno que aún está presente en la circulación para formar complejos antígeno-anticuerpo, que se depositan en los vasos sanguíneos en varios lechos tisulares, desencadenando así la consiguiente reacción inflamatoria nociva.

Diversas variables determinan si la formación de inmunocomplejos lleva al depósito y a la enfermedad. Quizá la más importante entre estas sea el tamaño de los complejos. Los complejos de tamaño muy grande o los complejos con muchas regiones libres IgG Fc (formadas típicamente con el exceso de anticuerpos) son eliminados rápidamente de la circulación por los macrófagos del bazo y del hígado, por lo que suelen ser inocuos. Los complejos más patógenos se forman cuando existe un exceso de antígenos y son

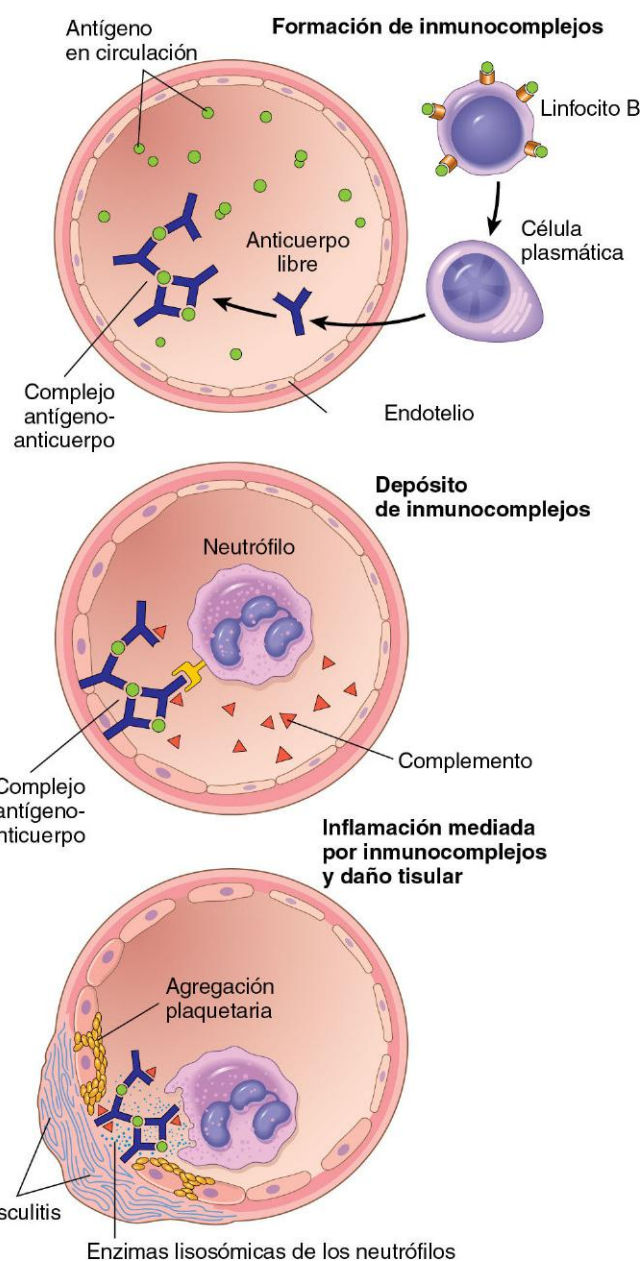


Figura 4-11 Enfermedad por inmunocomplejos. Fases secuenciales de la inducción de las enfermedades sistémicas mediadas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).

de tamaño pequeño o intermedio, son eliminados de modo menos efectivo por los fagocitos y, por tanto, circulan durante más tiempo. Además, la carga del complejo, la valencia del antígeno, la avidéz del anticuerpo y la hemodinámica de un lecho vascular dado influyen sobre la tendencia al desarrollo de la enfermedad. Las localizaciones de preferencia del depósito son los riñones, las articulaciones y los vasos sanguíneos pequeños de muchos tejidos. La localización en el riñón y en las articulaciones se explica, en parte, por las altas presiones hemodinámicas asociadas a la función de filtración del glomérulo y de la membrana sinovial. Si los complejos abandonan la circulación y se depositan dentro o fuera de la pared vascular, debe producirse también un aumento de la permeabilidad vascular. Probablemente este aumento se desencadene cuando los inmunocomplejos se unen a los leucocitos y mastocitos por medio de los receptores Fc y C3b, y estimulan la liberación de mediadores que hacen que la permeabilidad vascular sea mayor.

Una vez que los complejos se han depositado en el tejido, se pasa a la tercera fase, la *reacción inflamatoria*. Durante esta (aproximadamente 10 días después de la administración del antígeno) aparecen los rasgos clínicos (fiebre, urticaria, artralgias, adenopatías y proteinuria). En todos los lugares donde se depositan los inmunocomplejos, el daño tisular es similar. Los inmunocomplejos activan el sistema del complemento, lo que lleva a la liberación de fragmentos biológicamente activos como anafilotoxinas (C3a y C5a), que aumentan la permeabilidad vascular y son quimiotácticos para los neutrófilos y monocitos (v. capítulo 2). Los complejos se unen también a los receptores Fc γ de los neutrófilos y monocitos y activan estas células. El intento de fagocitosis de los inmunocomplejos por los leucocitos da lugar a la secreción de distintas sustancias proinflamatorias adicionales, incluidos prostaglandinas, péptidos vasodilatadores y sustancias quimiotácticas, así como enzimas lisosómicas capaces de digerir la membrana basal, colágeno, elastina y cartílago, y especies reactivas del oxígeno que dañan los tejidos. Los inmunocomplejos pueden causar también agregación plaquetaria y activar el factor de Hageman; estas reacciones aumentan el proceso inflamatorio e inician la formación de microtrombos, que contribuyen a la lesión tisular al producir isquemia local (v. fig. 4-11). La lesión patológica resultante recibe la denominación de *vasculitis* si se produce en los vasos sanguíneos, *glomerulonefritis* si afecta a los glomérulos renales, *artritis* si tiene lugar en las articulaciones, y así sucesivamente.

De modo predecible, las clases de anticuerpos que inducen tales lesiones son anticuerpos fijadores del complemento (es decir, IgG e IgM) y anticuerpos que se unen a los receptores Fc de fagocitos (IgG). Durante la fase activa de la enfermedad, el consumo de complemento puede dar lugar a una disminución de las concentraciones séricas del complemento. La función de la inflamación dependiente del complemento y de los receptores Fc en la patogenia de la lesión tisular se ve respaldada por las observaciones de que la disminución experimental del complemento sérico o la desactivación de los receptores Fc en ratones reducen, en gran medida, la intensidad de las lesiones, al igual que sucede con la depleción de los neutrófilos.

MORFOLOGÍA

El aspecto morfológico de la lesión por inmunocomplejos está dominado por la **vasculitis necrosante** aguda, microtrombos y necrosis isquémica superpuesta, acompañados de inflamación aguda de los órganos afectados. La pared del vaso necrótico adopta un aspecto eosinófilo que se denomina **necrosis fibrinoide**, causada por depósito de proteínas (v. fig. 1-13, capítulo 1). Los inmunocomplejos pueden verse

en los tejidos, generalmente en la pared vascular; en la figura 4-18, E, se muestran ejemplos de estos depósitos en la afectación renal por lupus. Con el tiempo, las lesiones tienden a resolverse, especialmente cuando fueron causadas por una única exposición al antígeno (p. ej., enfermedad del suero aguda y glomerulonefritis postestreptocócica aguda [v. capítulo 13]). No obstante, la enfermedad crónica por inmunocomplejos se desarrolla cuando hay antigenemia persistente o una repetida exposición a un antígeno. Este hecho se produce en algunos trastornos que afectan al ser humano, como el lupus eritematoso sistémico (LES). A menudo, cuando los cambios morfológicos y otros hallazgos sugieren firmemente una enfermedad por inmunocomplejos, se sigue sin saber cuáles son los antígenos provocadores.

Enfermedad local por inmunocomplejos

Un modelo de las enfermedades locales por inmunocomplejos es la *reacción de Arthus*, una zona de necrosis tisular secundaria a una vasculitis aguda por inmunocomplejos. La reacción se produce experimentalmente al inyectar un antígeno en la piel de un animal previamente inmunizado (es decir, ya hay en la circulación anticuerpos preformados frente al antígeno). Debido al exceso inicial de anticuerpos, los inmunocomplejos se forman a medida que el antígeno difunde hacia la pared vascular; estos precipitan en el sitio de inyección, y desencadenan la misma reacción inflamatoria y aspecto histológico que en la enfermedad sistémica por inmunocomplejos. Las lesiones de Arthus evolucionan durante unas horas y alcanzan un máximo a las 4-10 h después de la inyección, cuando en el sitio de la misma se desarrolla edema visible con intensa hemorragia, en ocasiones seguida de ulceración.

RESUMEN

Patogenia de las enfermedades causadas por anticuerpos e inmunocomplejos

- Los anticuerpos pueden revestir (opsonizar) células, con o sin proteínas del complemento, y seleccionan estas células como objetivo para la fagocitosis por los macrófagos, que expresan receptores para las colas Fc de la IgG y las proteínas del complemento. El resultado es la depleción de las células opsonizadas.
- Los anticuerpos y los inmunocomplejos pueden depositarse en los tejidos o en los vasos sanguíneos y desencadenan una reacción inflamatoria aguda al activar el complemento, con liberación de productos de degradación o por el acoplamiento de receptores Fc de los leucocitos. La reacción inflamatoria causa lesión tisular.
- Los anticuerpos pueden unirse a receptores de la superficie celular o a moléculas esenciales y causar trastornos funcionales (ya sea inhibición o activación sin regulación) sin lesión celular.

Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)

Ahora conocemos varios trastornos autoinmunitarios y reacciones patológicas ante sustancias químicas ambientales y microbios persistentes que son causados por los linfocitos T (tabla 4-5). Gracias a los avances producidos en la detección y purificación de los linfocitos T en la circulación y las lesiones de los pacientes, cada vez es más

Tabla 4-5 Enfermedades mediadas por linfocitos T*

Enfermedad	Especificidad de los linfocitos T patógenos	Mecanismos principales de lesión tisular	Manifestaciones clínico-patológicas
Artritis reumatoide	¿Colágeno?; ¿autoproteínas citrulinadas?	Inflamación mediada por citocinas T_H17 (¿y T_H1 ?); ¿papel de anticuerpos e inmunocomplejos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción del cartílago articular y el hueso
Esclerosis múltiple	Antígenos proteicos en la mielina (p. ej., proteína básica de mielina)	Inflamación mediada por citocinas T_H1 y T_H17 , destrucción de la mielina por macrófagos activados	Desmielinización en el SNC, con inflamación perivascular; parálisis, lesiones oculares
Diabetes mellitus de tipo I	Antígenos de células β de los islotes del páncreas (insulina, descarboxilasa del ácido glutámico, otros)	Inflamación mediada por linfocitos T, destrucción de células de los islotes por los LTC	Insulinitis (inflamación crónica de los islotes), destrucción de células β ; diabetes
Tiroiditis de Hashimoto	Tiroglobulina, otras proteínas tiroideas	Inflamación, muerte de células epiteliales tiroideas mediadas por LTC	Hipotiroidismo
Enfermedad inflamatoria intestinal	Bacterias entéricas; ¿autoantígenos?	Inflamación mediada principalmente por citocinas T_H17	Inflamación intestinal crónica, úlceras y obstrucción
Miocarditis autoinmunitaria	Proteína de la cadena pesada de la miosina	Muerte de células miocárdicas mediada por LTC; inflamación mediada por citocinas T_H1	Miocardopatía
Sensibilidad de contacto	Varios agentes químicos ambientales (p. ej., urusiol de hiedra venenosa o de roble venenoso)	Inflamación mediada por citocinas T_H1 (¿y T_H17 ?)	Necrosis de la epidermis, inflamación de la dermis con erupción cutánea y ampollas

*Se mencionan algunos ejemplos de enfermedades mediadas por linfocitos T en el ser humano. En muchos casos, la especificidad de los linfocitos T y los mecanismos de lesión tisular se deducen a partir del parecido con modelos animales experimentales de enfermedad.

LTC, linfocito T citotóxico; SNC, sistema nervioso central.

frecuente detectar la aparición y conocer el significado de la lesión tisular mediada por linfocitos T. Este grupo de enfermedades tiene un gran interés clínico como consecuencia de los nuevos tratamientos biológicos, fruto de un diseño racional, dirigidos para corregir las reacciones anómalas de los linfocitos T y que han sido desarrollados, precisamente, para el abordaje terapéutico de las enfermedades inflamatorias. Son dos los tipos de reacciones de los linfocitos T que son capaces de causar lesión tisular y enfermedad: 1) inflamación mediada por citocinas, en la que las citocinas se producen, principalmente, en los linfocitos T CD4+, y 2) citotoxicidad celular directa, mediada por linfocitos T CD8+ (fig. 4-12). En la inflamación, como sucede, por ejemplo, en la reacción de hipersensibilidad de tipo diferido (DTH, del inglés *delayed-type hypersensitivity*), los linfocitos T CD4+ de las subpoblaciones T_H1 y T_H17 segregan citocinas, que reclutan y activan otras células, especialmente macrófagos, y se convierten en las células efectoras principales de la lesión. En la citotoxicidad celular, los linfocitos T CD8+ son los responsables del daño tisular.

Reacciones inflamatorias provocadas por linfocitos T CD4+

La secuencia de acontecimientos que tienen lugar en las reacciones inflamatorias mediadas por linfocitos T comienza con la primera exposición al antígeno y es, esencialmente, la misma que en las reacciones de inmunidad celular (v. fig. 4-4). Los linfocitos T CD4+ vírgenes reconocen los antígenos peptídicos de las proteínas propias o microbianas asociadas a las moléculas de clase II del CPH en la superficie de las CD (o los macrófagos) que han procesado los antígenos. Si las CD producen IL-12, los linfocitos T nativos se diferencian en células efectoras de tipo T_H1 . La citocina IFN- γ , elaborada por las células NK y por los propios linfocitos T_H1 , favorece, además, la diferenciación T_H1 y crea un ciclo de retroalimentación positivo muy potente. Si las CPA producen IL-1, IL-6 o IL-23 en lugar de IL-12, los linfocitos CD4+ evolucionan a efectoras T_H17 . Con exposiciones sucesivas al antígeno, las células efectoras generadas previamente son reclutadas hacia el lugar de exposición del antígeno y activadas por el antígeno que presentan las CPA localmente. Los linfocitos T_H1 segregan IFN- γ , que es la citocina activadora de macrófagos

más potente conocida. Los macrófagos activados muestran una actividad fagocítica y microbiciada aumentada, además de expresar más moléculas de clase II del CPH y factores coestimuladores, con lo que aumenta la capacidad de presentación del antígeno y de secreción de más IL-12, es decir, se estimulan aún más las respuestas T_H1 . Tras la activación por el antígeno, las células efectoras T_H17 segregan IL-17 y otras citocinas que, en conjunto, favorecen el reclutamiento de los neutrófilos (y monocitos), con lo que inducen la inflamación. Como las citocinas producidas por los linfocitos T potencian el reclutamiento y la activación de los leucocitos, todas estas reacciones inflamatorias se hacen crónicas si no se elimina el agente agresor o se interrumpe el ciclo con un tratamiento. De hecho, la inflamación es consecuencia de una respuesta temprana a los microbios y a las células muertas (v. capítulo 2), que es, eso sí, muy aumentada y prolongada cuando participan los linfocitos T.

La DTH, descrita a continuación, es un modelo ilustrativo de inflamación mediada por linfocitos T y lesiones tisulares. Las mismas reacciones subyacen en varias enfermedades. La *dermatitis de contacto* es un ejemplo de lesión tisular producida por la inflamación mediada por linfocitos T. Es provocada por el contacto con pentadecilcatecol (también conocido como urusiol, el componente activo de la hiedra y del roble venenosos, que probablemente se torne antigénico mediante la unión a una proteína del huésped). Tras la reexposición de una persona previamente expuesta a las plantas, los linfocitos T_H1 CD4+ sensibilizadas se acumulan en la dermis y migran hacia el antígeno dentro de la epidermis, donde liberan citocinas, que dañan los queratinocitos y provocan tanto la separación de esas células como la formación de una ampolla intraepidérmica e inflamación, lo que determina una dermatitis bullosa. Hace tiempo que sabemos que varias *enfermedades sistémicas*, como la diabetes de tipo 1 y la esclerosis múltiple, se deben a reacciones T_H1 y T_H17 frente a los autoantígenos, mientras que la enfermedad de Crohn puede ser secundaria a reacciones incontroladas en las que están implicados los mismos linfocitos T, pero dirigidos frente a bacterias intestinales. La inflamación mediada por linfocitos T también participa en el rechazo de los trasplantes, descrito más adelante en este capítulo.

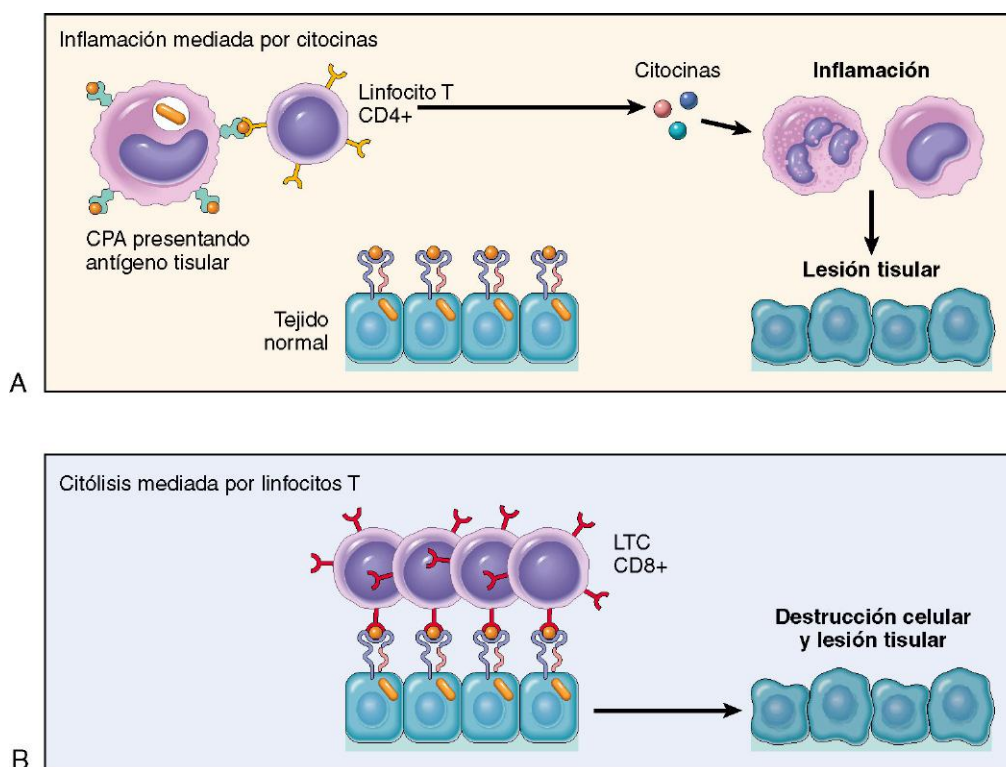


Figura 4-12 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (tipo IV). **A.** En las reacciones inflamatorias mediadas por citocinas, los linfocitos T CD4+ responden a los antígenos tisulares segregando citocinas que estimulan la inflamación y activan las células fagocíticas, lo que provoca lesión tisular. **B.** En algunas enfermedades, los LTC CD8+ matan directamente las células tisulares. CPA, célula presentadora de antígeno; LTC, linfocitos T citotóxicos.

Hipersensibilidad de tipo diferido

La DTH es una reacción mediada por linfocitos T que se desarrolla en respuesta a la provocación antigénica en un sujeto sensibilizado previamente. Al contrario de lo que sucede en una reacción de hipersensibilidad inmediata, la reacción DTH se retrasa, como su nombre indica, entre 12 y 48 h, que es el tiempo que se tarda en reclutar los linfocitos T efectoras hacia el lugar de la provocación y en activarlos para segregar las citocinas. El ejemplo clásico de DTH es la reacción de tuberculina, causada por la provocación con un extracto de proteínas de *M. tuberculosis* (tuberculina) en una persona que ha estado expuesta previamente al bacilo de la tuberculosis. Entre 8 y 12 h después de la inyección intracutánea de tuberculina aparece una zona localizada de eritema e induración (normalmente, de 1-2 cm de diámetro) que alcanza su máximo entre 24 y 72 h después y que remite lentamente. En el estudio histológico, la reacción DTH se caracteriza por la acumulación perivascular (*cuffing*) de linfocitos T CD4+ colaboradores y macrófagos (fig. 4-13). La secreción local de citocinas por esas células induce el aumento de la permeabilidad microvascular, que da lugar a edema de la dermis y a depósito de fibrina. Precisamente, este último es la principal causa de la induración tisular de estas respuestas. Las reacciones DTH están mediadas, principalmente, por linfocitos T_H1, mientras que se desconoce la contribución de los linfocitos T_H17. La respuesta a la tuberculina se utiliza para el cribado de las personas que han estado expuestas a la tuberculosis y, por tanto, tienen linfocitos T de memoria circulantes específicos de las proteínas micobacterianas. Es importante señalar que la inmunodepresión o la pérdida de linfocitos T CD4+ (p. ej., como consecuencia de la infección por el VIH) puede provocar una respuesta negativa de tuberculina, incluso en presencia de una infección grave.

Las reacciones DTH prolongadas frente a microbios persistentes u otros estímulos pueden dar lugar a un patrón morfológico especial de reacción que se conoce como *inflamación granulomatosa*. El infiltrado perivascular inicial compuesto por linfocitos T CD4+ va siendo remplazado progresivamente por macrófagos en un período de 2-3 semanas. Esos macrófagos acumulados suelen presentar los signos morfológicos de activación, es decir, se ven grandes, planos y eosinófilos, y, entonces, se denominan células epitelioides. En ocasiones, estas células se fusionan bajo la influencia de las citocinas (p. ej., IFN- γ) para formar células gigantes multinucleadas. El agregado de células epitelioides, normalmente rodeadas por una corona de linfocitos, que vemos con el microscopio se conoce como granuloma (fig. 4-14, A). El proceso es, esencialmente, una forma crónica de inflamación mediada por linfocitos T_H1 y con activación de los macrófagos (fig. 4-14, B). Los granulomas más antiguos evolucionan formando un anillo de fibroblastos y tejido conjuntivo que encierra el contenido. El reconocimiento de un granuloma es importante para el diagnóstico, ya que el número de afecciones que los pueden causar no es muy grande (v. capítulo 2).

Citotoxicidad mediada por linfocitos T

En esta forma de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, las LTC CD8+ destruyen células diana portadoras de antígeno. Tal como se describió antes, las moléculas del CPH de clase I se unen a antígenos peptídicos intracelulares y presentan los péptidos a los linfocitos T CD8+, con lo que estimulan la diferenciación de estos linfocitos T en células efectoras denominadas LTC. Estos desempeñan una función crítica en la resistencia a las infecciones víricas y algunos tumores. El principal mecanismo de destrucción por los LTC depende del sistema perforina-granzima. La perforina y las granzimas se almacenan en los gránulos de los LTC y son rápidamente liberadas cuando los

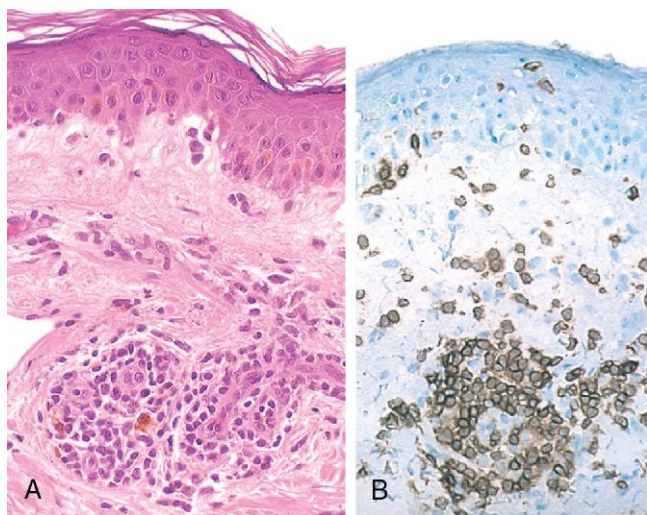


Figura 4-13 Reacción tardía de hipersensibilidad en la piel. **A.** Acumulación perivascular (*cuffing*) de células inflamatorias mononucleares (linfocitos y macrófagos), con edema dérmico asociado y depósito de fibrina. **B.** La tinción de inmunoperoxidasa pone de manifiesto un infiltrado celular predominantemente perivascular que se marca positivamente con anticuerpos anti-CD4.

(B, por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon.)

LTC se acoplan con sus dianas (células portadoras de péptidos apropiados, unidos al CPH de clase I). La perforina se une a la membrana plasmática de las células diana y promueve la entrada de granzimas, que son proteasas que, de modo específico, escinden y activan las caspasas celulares. Estas enzimas inducen la muerte por apoptosis de las células diana (v. capítulo 1). Los LTC desempeñan una función importante en el rechazo de los trasplantes de órganos sólidos y pueden contribuir a muchas enfermedades inmunológicas, como la diabetes de tipo 1 (en la que las células β productoras de insulina de los islotes pancreáticos son destruidas por una reacción autoinmunitaria de los linfocitos T). Los linfocitos T CD8+ también pueden segregar IFN- γ y contribuyen a la inflamación mediada por citocinas, aunque no tanto como los linfocitos CD4+.

RESUMEN

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por los linfocitos T

- Inflamación mediada por citocinas: los linfocitos T CD4+ son activados por la exposición a un antígeno proteico y se diferencian en células efectoras T_H1 y T_H17 . La exposición posterior al antígeno da lugar a la secreción de citocinas. En los macrófagos, el IFN- γ activa la producción de sustancias que pueden causar daño tisular y favorecer la fibrosis, mientras que la IL-17 y otras citocinas reclutan leucocitos y, al hacerlo, favorece la inflamación.
- Citotoxicidad mediada por linfocitos T: los LTC CD8+ específicos para un antígeno reconocen las células que expresan el antígeno diana y las destruyen. Los linfocitos T CD8+ también segregar IFN- γ .

Una vez expuestos los mecanismos básicos de las reacciones inmunitarias patológicas, a continuación describimos las dos categorías de reacciones de mayor importancia clínica: la autoinmunidad y el rechazo de trasplantes.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Las reacciones inmunitarias ante los autoantígenos (es decir, la autoinmunidad) explican muchas enfermedades en el ser humano. Se calcula que las enfermedades autoinmunitarias afectan al 2-5% de la población en países desarrollados y su incidencia parece estar en aumento. Los datos que demuestran que esas enfermedades son realmente el resultado de reacciones autoinmunes son más persuasivos en algunos casos que en otros. Por ejemplo, en muchos de esos trastornos se han iden-

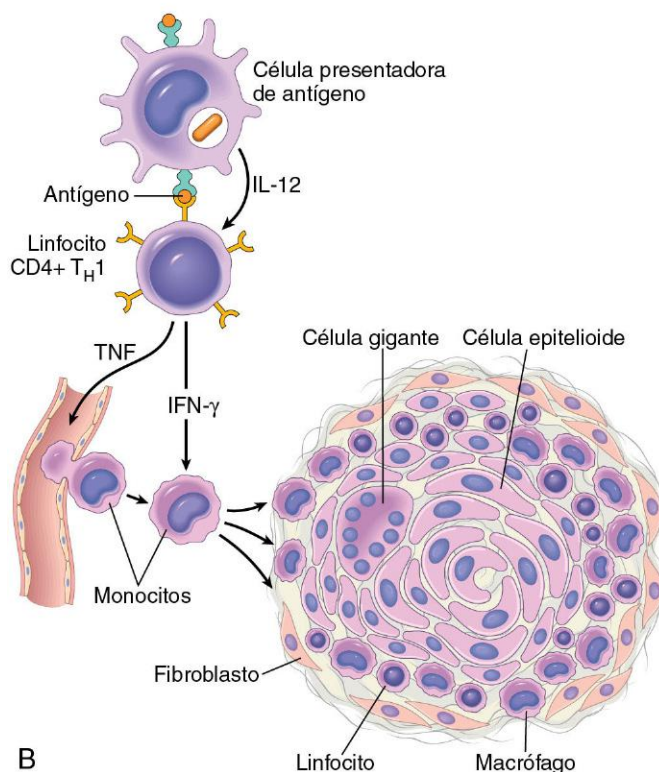
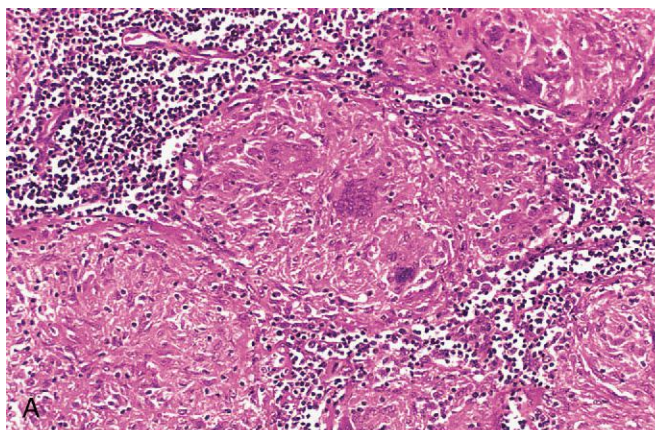


Figura 4-14 Inflamación granulomatosa. **A.** Sección de un ganglio linfático que muestra varios granulomas, cada uno de ellos compuesto por células epitelioides y rodeado por linfocitos. El granuloma del centro muestra varias células gigantes multinucleadas. **B.** Acontecimientos que dan lugar a la formación de granulomas en las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. Obsérvese la función que desempeñan las citocinas derivadas de los linfocitos T.

(A, por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Tabla 4-6 Enfermedades autoinmunitarias

Específicas de órgano	Sistémicas
Enfermedades mediadas por anticuerpos	
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Lupus eritematoso sistémico
Trombocitopenia autoinmunitaria	
Gastritis atrófica autoinmunitaria de la anemia perniciososa	
Miastenia grave	
Enfermedad de Graves	
Síndrome de Goodpasture	
Enfermedades mediadas por linfocitos T*	
Diabetes mellitus de tipo I	Artritis reumatoide
Esclerosis múltiple	Esclerosis sistémica (esclerodermia)
Tiroiditis de Hashimoto	Síndrome de Sjögren
Enfermedad de Crohn	
Enfermedades de posible origen autoinmunitario[†]	
Cirrosis biliar primaria	Panarteritis nudosa
Hepatitis autoinmunitaria (crónica activa)	Miopatías inflamatorias

*En estos trastornos se ha demostrado la participación de los linfocitos T, pero también pueden participar anticuerpos en la lesión tisular.

[†]Se sospecha una base autoinmunitaria de esos trastornos, pero las evidencias que la apoyarían no son sólidas.

tificado varios autoanticuerpos de alta afinidad, y en algunos casos conocemos la causa de esas anomalías (tabla 4-6). De igual modo, al mejorar la tecnología, en la actualidad tenemos más datos sobre la activación de linfocitos T autorreactivos patógenos en algunas de esas enfermedades. Asimismo, los modelos experimentales han demostrado ser muy informativos, al aportar evidencias circunstanciales que apoyan la etiología autoinmunitaria. No obstante, es justo decir que este origen etiológico es más una sospecha que una demostración en muchos de los trastornos clasificados tradicionalmente como autoinmunitarios.

Las enfermedades autoinmunitarias varían desde aquellas en que las respuestas inmunitarias específicas se dirigen contra un órgano o tipo celular particular y que dan lugar a daño tisular localizado, hasta enfermedades multisistémicas caracterizadas por lesiones en muchos órganos y asociadas a múltiples autoanticuerpos o reacciones de mediación celular frente a numerosos autoantígenos. En las enfermedades sistémicas, las lesiones afectan, principalmente, al tejido conjuntivo y a los vasos sanguíneos de los diversos órganos afectados. Así, aunque las reacciones sistémicas no sean dirigidas de modo específico contra constituyentes del tejido conjuntivo o de los vasos sanguíneos, con frecuencia las enfermedades se denominan trastornos del «colágeno vascular» o del «tejido conjuntivo».

Las personas normales no responden (son tolerantes) a sus propios antígenos (autotolerantes) y la autoinmunidad es consecuencia del fracaso de la autotolerancia. Para comprender la patogenia de la autoinmunidad, es importante familiarizarse primero con los mecanismos de la tolerancia inmunológica normal.

Tolerancia inmunológica

La tolerancia inmunológica es una falta de respuesta a un antígeno inducida por la exposición de linfocitos específicos a dicho antígeno. La autotolerancia hace referencia a la falta de reactividad

inmunitaria a los propios antígenos tisulares. Durante la generación de miles de millones de receptores de antígenos en los linfocitos T y B en desarrollo, no es sorprendente que se produzcan receptores que puedan reconocer autoantígenos. Dado que todos estos antígenos no pueden ser ocultados al sistema inmunitario, debe haber medios para eliminar o controlar los linfocitos autorreactivos. Varios mecanismos trabajan de forma coordinada para seleccionar contra la autorreactividad y así prevenir que se produzcan reacciones inmunitarias contra los propios antígenos. Estos mecanismos se dividen, en términos generales, en dos grupos: la tolerancia central y la periférica (fig. 4-15).

Tolerancia central. Este concepto hace referencia a la supresión de linfocitos T y B autorreactivos durante su maduración en los órganos linfoides centrales (p. ej., en el timo, los linfocitos T, y en la médula ósea, los linfocitos B). Muchos antígenos proteicos autólogos (propios) son procesados y presentados por las CPA tímicas en asociación con el CPH propio. Todos los linfocitos T inmaduros que se encuentren un autoantígeno de este tipo sufren apoptosis (un proceso que se denomina selección o selección negativa) y, en consecuencia, los linfocitos T que completan su maduración presentan la depleción de células autorreactivas (v. fig. 4-15). Ha supuesto un gran avance la identificación de los posibles factores de transcripción que inducen la expresión de antígenos en los tejidos periféricos en la zona del timo, lo que convierte a este órgano en un espejo inmunitario de lo propio. Uno de estos factores es el denominado regulador de autoinmunidad (AIRE); las mutaciones en el gen *AIRE* son responsables del síndrome poliendocrinológico autoinmunitario en el que linfocitos T específicos de múltiples autoantígenos escapan a la supresión, presumiblemente porque estos autoantígenos no se expresan en el timo. Algunos linfocitos T que encuentran autoantígenos en el timo no son destruidos, sino que se diferencian en linfocitos T reguladores, descritos más adelante.

Los linfocitos B inmaduros que reconocen, con una gran afinidad, autoantígenos en la médula ósea pueden morir también por apoptosis. Algunos linfocitos B autorreactivos pueden no ser suprimidos, pero es posible que sufran una segunda ronda de reordenamiento de los genes de receptores de antígenos y expresar nuevos receptores que ya no son autorreactivos (proceso denominado «edición de los receptores»).

Desafortunadamente, el proceso de supresión de linfocitos autorreactivos dista mucho de la perfección. Muchos autoantígenos pueden no hallarse presentes en el timo. Por tanto, los linfocitos T con receptores para estos autoantígenos escapan a la periferia. Puede suceder lo mismo con los linfocitos B, y en individuos sanos pueden encontrarse linfocitos B con receptores para una variedad de autoantígenos, como son la tiroglobulina, el colágeno y el ADN.

Tolerancia periférica. Los linfocitos T autorreactivos que escapan a la selección negativa en el timo pueden causar estragos a menos que sean suprimidos o completamente silenciados. Los mecanismos identificados en los tejidos periféricos que silencian tales linfocitos T potencialmente autorreactivos son varios (v. fig. 4-15):

- **Anergia:** este término hace referencia a la inactivación funcional (en vez de a la muerte) de linfocitos inducida por el encuentro con antígenos bajo ciertas condiciones. Recuerdese que la activación de los linfocitos T requiere dos señales: reconocimiento del antígeno peptídico en asociación con moléculas propias del CPH en las CPA, y un conjunto de segundas señales coestimuladoras (p. ej., por medio de moléculas B7) proporcionadas por las CPA. En caso de que no se liberen las segundas señales coestimuladoras, o si un receptor inhibitorio en el linfocito T (más que un receptor

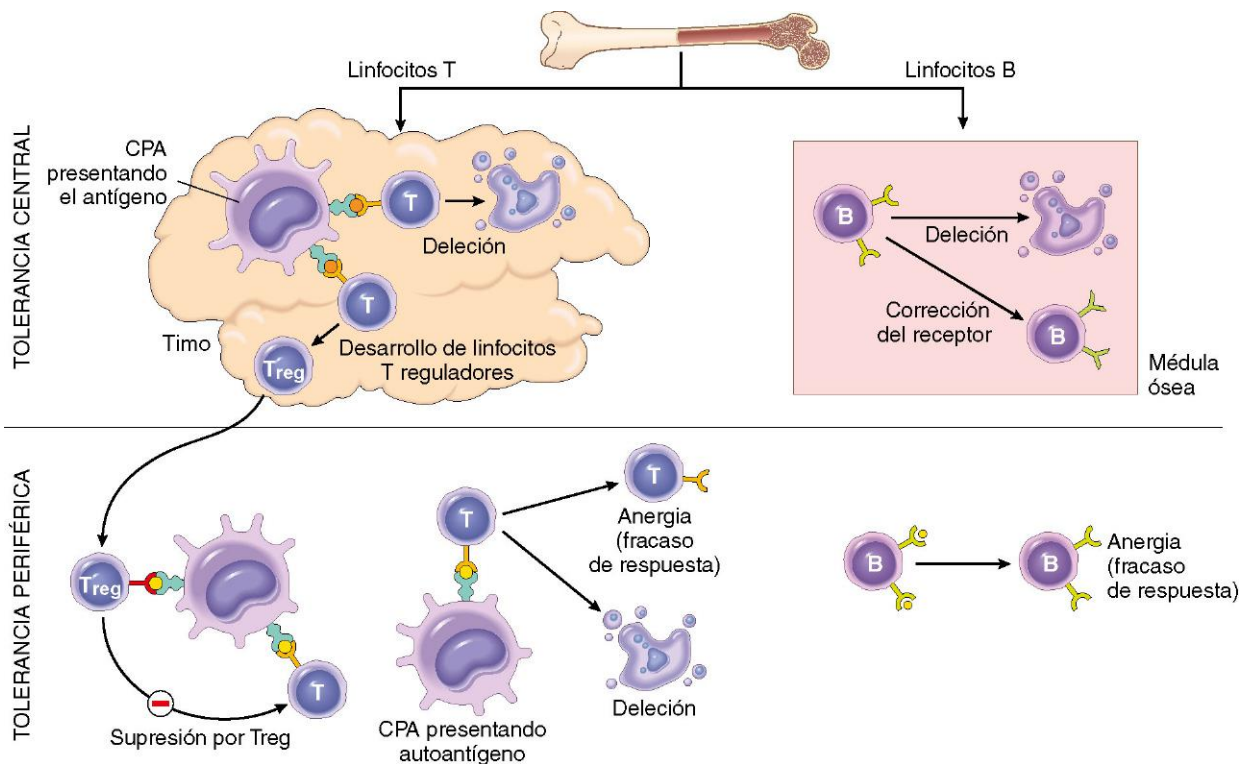


Figura 4-15 Autotolerancia inmunitaria: mecanismos principales de autotolerancia central y periférica de los linfocitos T y B. CPA, célula presentadora de antígeno.

coestimulador) se encuentra comprometido cuando la célula encuentra el autoantígeno, el linfocito T se vuelve anérgico y no puede responder al antígeno (v. fig. 4-15). Dado que las moléculas coestimuladoras no se expresan intensamente en la mayoría de los tejidos normales, el encuentro entre linfocitos T autorreactivos y autoantígenos en los tejidos puede dar lugar a anergia. Los linfocitos B pueden también volverse anérgicos si encuentran el antígeno en ausencia de linfocitos T colaboradores específicos.

- **Supresión por linfocitos T reguladores:** las respuestas de los linfocitos T a los autoantígenos pueden ser suprimidas activamente por los linfocitos T reguladores. Las poblaciones mejor definidas de linfocitos T reguladores expresan CD25, una de las cadenas del receptor para la IL-2, que la requieren para su generación y supervivencia. Estas células expresan también un factor de transcripción singular denominado FoxP3, proteína que parece ser tanto necesaria como suficiente para el desarrollo de células reguladoras. Las mutaciones en el gen *FOXP3* son responsables de una enfermedad autoinmunitaria sistémica denominada IPEX (del inglés *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*, «desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al cromosoma X»), que se asocia a deficiencia de linfocitos T reguladores. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la forma en que los linfocitos T reguladores controlan las respuestas inmunitarias, incluida la secreción de citocinas inmunosupresoras (p. ej., IL-10 o factor transformador del crecimiento β [TGF- β]), que pueden amortiguar varias respuestas de linfocitos T y provocar un bloqueo competitivo de moléculas B7 en las CPA.
- **Muerte celular inducida por activación.** Otro mecanismo de tolerancia periférica implica la apoptosis de linfocitos maduros como consecuencia del reconocimiento de

autoantígenos. Un mecanismo de apoptosis se produce a través del receptor de muerte Fas (miembro de la familia de receptores TNF) cuando se une a su ligando coexpresado en las mismas células. La misma vía es importante para la supresión de linfocitos B autorreactivos, mediante la unión con el ligando de Fas expresado en los linfocitos T colaboradores. La importancia de esta vía de autotolerancia viene ilustrada por el descubrimiento de que mutaciones en el gen *FAS* son responsables de una enfermedad autoinmunitaria denominada síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, caracterizado por linfadenopatía y múltiples autoanticuerpos, como, por ejemplo, contra el ADN. Los defectos en Fas y en el ligando de Fas son también la causa de enfermedades autoinmunitarias similares en ratones. Las vías mitocondriales de apoptosis, que no dependen de los receptores de muerte, también pueden participar en la eliminación de los linfocitos autorreactivos.

Mecanismos de autoinmunidad

Tras resumir los mecanismos principales de la autotolerancia, podemos preguntarnos cómo podrían alterarse estos mecanismos para dar lugar a una autoinmunidad patológica. Desafortunadamente, no hay respuestas simples a esta pregunta y aún no se comprenden las causas de la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias. Antes nos hemos referido a mutaciones que comprenden una u otra vía de autotolerancia y causan autoinmunidad patológica. Estas mutaciones en un único gen son extraordinariamente informativas y ayudan a establecer la significación biológica de las diversas vías de la autotolerancia. No obstante, las enfermedades causadas por tales mutaciones son infrecuentes y la mayoría de los trastornos autoinmunitarios no pueden explicarse por defectos en genes únicos.

Se cree que la degradación de la autotolerancia y el desarrollo de autoinmunidad son consecuencia de una combinación de genes de susceptibilidad hereditarios, que influyen en la tolerancia de los linfocitos, y factores ambientales, como las infecciones o las lesiones tisulares, que alteran la presentación de los autoantígenos (fig. 4-16).

Factores genéticos en la autoinmunidad

Son abundantes los datos que indican que los genes de susceptibilidad desempeñan una importante función en el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias.

- Las enfermedades autoinmunitarias tienen tendencia a aparecer en familias y hay una mayor incidencia de la misma enfermedad en gemelos monocigóticos que en dicigóticos.
- Varias enfermedades autoinmunitarias se hallan asociadas con el locus HLA, especialmente los alelos de clase II (HLA-DR, HLA-DQ). La frecuencia de una enfermedad en un individuo con un alelo HLA particular, en comparación con aquellos que no lo heredan, recibe la denominación de *razón de posibilidades* o *riesgo relativo* (tabla 4-7). El riesgo relativo varía de 3 a 4 en la artritis reumatoide (AR) y en HLA-DR4, y 100 veces o más en la espondilitis anquilosante y en HLA-B27. Sin embargo, aún no está clara la función de los genes del CPH en la autoinmunidad, especialmente porque las moléculas del CPH no distinguen entre los antígenos peptídicos propios y los extraños. También debe observarse que la mayoría de los individuos con un alelo CPH relacionado con susceptibilidad nunca llegan a padecer enfermedad y, a la inversa, aquellos sin el gen relevante del CPH pueden llegar a padecerla. La expresión de un gen particular del CPH es, por tanto, una variable que puede contribuir a la autoinmunidad.
- En estudios de asociación pangenómicos y de ligamiento en familias se ha demostrado la existencia de muchos polimorfismos genéticos que se asocian a varias enfermedades autoinmunitarias (tabla 4-8). Algunos de esos polimorfismos parecen estar relacionados con varias enfermedades, lo que indica que los genes implicados influyen en algunos mecanismos generales de autotolerancia y regulación inmunitaria. Otros son específicos de la enfermedad y pueden influir en la sensibilidad de órganos diana o presentar autoantígenos particulares. Existe un gran interés en aclarar en qué forma contribuyen esos genes a la autoinmunidad y se han propuesto muchas hipótesis plausibles (v. tabla 4-8), pero aún no se ha establecido su participación real en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias concretas.

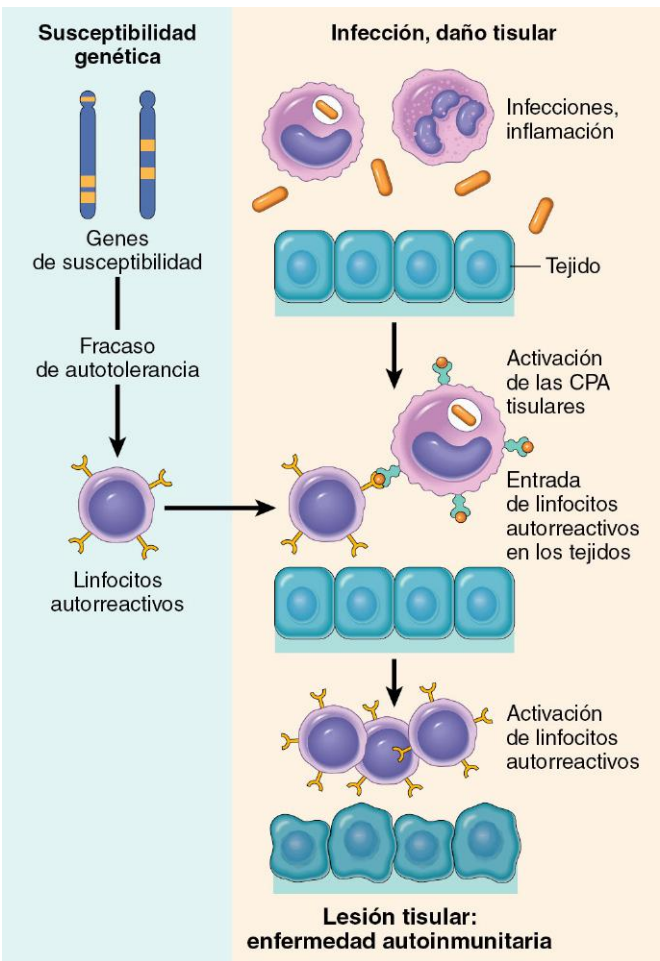


Figura 4-16 Patogénia de la autoinmunidad. La autoinmunidad se produce a partir de la herencia de genes de susceptibilidad que pueden interferir en la autotolerancia, junto a factores ambientales desencadenantes (infección, daño tisular o inflamación) que alteran la presentación de los autoantígenos, favorecen la entrada de los linfocitos en los tejidos y potencian la activación de los linfocitos autorreactivos. CPA, célula presentadora de antígeno.

Función de las infecciones y de la lesión tisular

Se han implicado diversos microorganismos, como bacterias, micoplasmas y virus, como desencadenantes de la autoinmunidad, y los mismos pueden inducir reacciones de autoinmunidad por varios mecanismos:

Tabla 4-7 Asociación entre alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) y algunas enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad	Alelo HLA	Razón de posibilidades*
Artritis reumatoide (anticuerpos anti-CCP positivos) [†]	DRB1	4-12
Diabetes de tipo I	Haplotipo DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201	4
	Haplotipo DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302	8
	Haplotipo DRB1*0301/0401 en heterocigotos	35
Esclerosis múltiple	DRB1*1501	3
Lupus eritematoso sistémico	DRB1*0301	2
	DRB1*1501	1,3
Espondilitis anquilosante	B*27 (principalmente B*2705 y B*2702)	100-200
Enfermedad celíaca	Haplotipo DQA1*0501-DQB1*0201	7

*La razón de posibilidades (también llamado *riesgo relativo*) representa aproximadamente el aumento de riesgo de la enfermedad que se asocia a la herencia de unos alelos HLA en particular. Los datos proceden de poblaciones europeas.
[†]Anticuerpos anti-CCP, anticuerpos dirigidos contra péptidos citrulinados cíclicos. Los datos proceden de pacientes con resultado positivo en los análisis de esos anticuerpos en suero.
Tabla por cortesía del Dr. Michelle Fernando, Imperial College London.

Tabla 4-8 Genes de algunos antígenos leucocíticos no humanos (HLA) relacionados con enfermedades autoinmunitarias

Posible gen implicado*	Enfermedades	Función propuesta de la proteína codificada y función de la mutación o del polimorfismo en la enfermedad
Genes implicados en la regulación inmunitaria		
<i>PTPN22</i>	AR, DTI, EII	Proteína tirosina fosfatasa, puede afectar a la señalización de los linfocitos y puede alterar la selección negativa o la activación de los linfocitos T autorreactivos
<i>IL23R</i>	EII, PS, EA	Receptor de la citocina IL-23 inductora de T_H17 . Puede alterar la diferenciación de los linfocitos T CD4+ en linfocitos T_H17 efectores patógenos
<i>CTLA4</i>	DTI, AR	Inhibe las respuestas de los linfocitos T al terminar la activación y promover la actividad de los linfocitos T reguladores. Puede interferir en la autotolerancia
<i>IL2RA</i>	EM, DTI	Cadena α del receptor para IL-2, que es un factor de crecimiento y supervivencia de los linfocitos T activados y reguladores. Puede afectar al desarrollo de las células efectoras o a la regulación de las respuestas inmunitarias
Genes implicados en las respuestas inmunitarias a los microbios		
<i>NOD2</i>	EII	Detector citoplasmático de bacterias que se expresa en las células de Paneth y otras células epiteliales intestinales. Puede controlar la resistencia a las bacterias comensales intestinales
<i>ATG16</i>	EII	Participa en la autofagia; posible participación en la defensa frente a microbios y en el mantenimiento de la función barrera del epitelio
<i>IRF5, IFIH1</i>	LES	Participa en la producción de IFN de tipo I y en la patogenia del LES (v. texto)

*La vinculación probable entre esos genes y varias enfermedades autoinmunitarias se ha definido en estudios de asociación pangenómicos (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) y otros métodos de estudio de polimorfismos asociados a la enfermedad.

Adaptado de Zennewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell* 140:791, 2010.

AR, artritis reumatoide; DTI, diabetes de tipo I; EA, espondilitis anquilosante; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EM, esclerosis múltiple; IFN, interferón; LES, lupus eritematoso sistémico; PS, psoriasis.

- *Los virus y otros microbios pueden compartir epítomos que reaccionan de forma cruzada con autoantígenos*, de modo que las respuestas al antígeno microbiano pueden atacar los propios tejidos. Este fenómeno recibe la denominación de mimetismo molecular. Es la causa probable de ciertas enfermedades, y el mejor ejemplo de ellas es la cardiopatía reumática, en la que una respuesta inmunológica frente a estreptococos reacciona de modo cruzado con antígenos cardíacos. No se sabe si un mimetismo más sutil desempeña alguna función en otros trastornos autoinmunitarios.
- *Las infecciones microbianas con las consiguientes necrosis tisular e inflamación pueden causar sobreexpresión de moléculas coestimuladoras en las CPA en reposo en el tejido*, lo que favorece una desestructuración de la anergia de linfocitos T y la posterior activación de los mismos.

Claramente, no faltan posibles mecanismos que expliquen cómo los agentes infecciosos podrían participar en la patogenia de la autoinmunidad. En la actualidad, no obstante, no hay datos que impliquen de un modo claro a microbio alguno en la causalidad de las enfermedades autoinmunitarias que afectan al ser humano. Para hacer aún más complejo el tema, algunos datos recientes (basados en gran medida en evidencias epidemiológicas) sugieren que las infecciones pueden, paradójicamente, proteger a los individuos de algunas enfermedades autoinmunitarias, sobre todo de la diabetes de tipo 1 y de la esclerosis múltiple. No se comprenden los posibles mecanismos que figuran en la base de este efecto.

La presentación de los antígenos tisulares puede alterarse por la presencia de varios agentes ambientales, no solo infecciosos. Como veremos más adelante, la radiación ultravioleta (UV) causa la muerte celular y puede provocar la exposición de los antígenos nucleares, lo que da lugar a las respuestas inmunitarias patológicas del lupus. Este mecanismo es la explicación que se ha propuesto para la asociación de los brotes de lupus con la exposición a la luz solar. El tabaquismo es un factor de riesgo de AR, debido, quizá, a que provoca modificaciones en los autoantígenos. La lesión tisular local que se produce por cualquier motivo puede determinar la liberación de autoantígenos y respuestas autoinmunes.

Por último, existe un sesgo importante de la autoinmunidad entre ambos sexos, ya que muchas de estas enfermedades son más frecuentes en mujeres que en hombres. Aún se desconocen

los mecanismos subyacentes, que podrían incluir los efectos de las hormonas, entre otros factores.

La respuesta autoinmune puede promover por sí misma un nuevo ataque autoinmune. La lesión tisular causada por una respuesta autoinmune o cualquier otra causa puede provocar la exposición de los epítomos del autoantígeno, que previamente se encontraban ocultos pero que ahora son presentados a los linfocitos T, de forma que resultan ser inmunógenos. La activación de estos linfocitos T autorreactivos se conoce como «diseminación de epítomos», porque la respuesta inmunitaria se «disemina» hacia los epítomos que no fueron reconocidos en un primer momento. Este es uno de los mecanismos que pueden contribuir a la cronicidad de las enfermedades autoinmunitarias.

RESUMEN

Tolerancia inmunológica y autoinmunidad

- La **tolerancia** (falta de respuesta) a autoantígenos es una propiedad fundamental del sistema inmunitario, y la interrupción de la misma es la base de las enfermedades autoinmunitarias.
- **Tolerancia central**: los linfocitos inmaduros que reconocen autoantígenos en los órganos linfoides centrales son destruidos por apoptosis; en la población de linfocitos B, algunos de los que son autorreactivos cambian a receptores de nuevos antígenos que no son autorreactivos.
- **Tolerancia periférica**: los linfocitos maduros que reconocen autoantígenos en los tejidos periféricos se vuelven funcionalmente inactivos (anérgicos), o son suprimidos por linfocitos T reguladores, o mueren por apoptosis.
- Entre las **variables que llevan a un fracaso en la autotolerancia y al desarrollo de autoinmunidad** se encuentran: 1) herencia de genes de susceptibilidad que pueden desestructurar las diferentes vías de la tolerancia, y 2) infecciones y alteraciones tisulares que pueden exponer los autoantígenos, así como activar las CPA y los linfocitos de los tejidos.

Tomando como base este conocimiento, a continuación describimos las enfermedades autoinmunitarias sistémicas individuales. Aunque cada una de ellas se comenta separadamente, resulta evidente que hay una considerable superposición en sus características clínicas, serológicas y morfológicas. En este capítulo, solo consideraremos las enfermedades autoinmunitarias sistémicas; las que afectan a un sistema de un órgano singular se describen, más apropiadamente, en los capítulos que tratan de los órganos relevantes.

Lupus eritematoso sistémico

El LES es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica con clínica y comportamiento muy variables. Clínicamente, es una enfermedad impredecible, con remisiones y recidivas de comienzo agudo o insidioso que pueden afectar a prácticamente todos los órganos del cuerpo; sin embargo, afecta principalmente a la piel, a los riñones, a las membranas serosas, a las articulaciones y al corazón. Inmunológicamente, la enfermedad se asocia a un enorme conjunto de autoanticuerpos, entre los que, clásicamente, se encuentran anticuerpos antinucleares (ANA). La presentación clínica del LES es tan variable y tiene tantas superposiciones con otras enfermedades autoinmunitarias (AR, polimiositis y otras) que ha sido necesario elaborar criterios diagnósticos para el LES (tabla 4-9). El diagnóstico se establece si se demuestran que un paciente cumple cuatro o más de los criterios durante cualquier intervalo de observación.

La incidencia y la prevalencia del LES varían en cada grupo racial y étnico. En algunos estudios se calcula una prevalencia de hasta el 0,2% en algunos grupos. Al igual que muchas enfermedades autoinmunitarias, hay un fuerte predominio del sexo femenino (aproximadamente 9:1) y afecta a 1 de cada 700 mujeres en edad fértil. Es más común y grave en las mujeres norteamericanas de raza negra y afecta a 1 de cada 245 mujeres en dicho grupo. Usualmente, se inicia en la segunda o tercera década de la vida, pero puede manifestarse a cualquier edad, incluidas las primeras etapas de la infancia.

PATOGENIA

En el LES, el defecto fundamental es el fracaso del mantenimiento de la autotolerancia, lo que induce la producción de un gran número de autoanticuerpos que pueden dañar los tejidos, directamente o en forma de depósitos de inmunocomplejos. Igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, la patogenia del LES comprende una combinación de factores genéticos y ambientales. En estudios recientes se han demostrado claves interesantes sobre la patogenia de este enigmático trastorno (fig. 4-17).

Factores genéticos. Son muchas las líneas de investigación que apoyan la predisposición genética al LES.

- **Asociación familiar.** Los miembros de la familia tienen un mayor riesgo de desarrollar LES y hasta el 20% de

Tabla 4-9 Criterios de 1997 revisados para la clasificación del lupus eritematoso sistémico*

Criterio	Definición
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales
2. Exantema discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrización atrófica en las lesiones más antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema como consecuencia de una reacción inusual a la luz solar, por los antecedentes del paciente o por observación del médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, por lo general indolora, observada por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, hinchazón o derrame
6. Serositis	Pleuritis, antecedentes convincentes de dolor pleural o de roce auscultado por un médico o pruebas de derrame pleural o Pericarditis, documentada por electrocardiograma o roce o prueba de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente >0,5 g/dl o >3+ si no se lleva a cabo la cuantificación o Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Trastorno neurológico	Convulsiones: en ausencia de fármacos responsables o de trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico) o Psicosis: en ausencia de consumo de drogas o de trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico) como desencadenantes
9. Trastorno hematológico	Anemia hemolítica: con reticulocitosis o Leucopenia: <4 × 10 ⁹ /l (4.000/mm ³) total en dos o más ocasiones o Linfopenia: <1,5 × 10 ⁹ /l (1.500/mm ³) en dos o más ocasiones o Trombocitopenia: <100 × 10 ⁹ /l (100 × 10 ³ /mm ³) en ausencia de consumo de drogas como desencadenante
10. Trastorno inmunológico	Anticuerpos anti-ADN nativo con ajuste anómalo o Anti-Sm: presencia de anticuerpos contra el antígeno nuclear Sm o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidicos en función de: 1) una concentración sérica anómala de anticuerpos de IgG o IgM anticardiolipina; 2) una prueba positiva de anticoagulante lúpico utilizando una prueba estándar; o 3) una prueba serológica con falsos resultados positivos de sífilis, con conocimiento de que es positiva durante al menos 6 meses y confirmada por una inmunización negativa de <i>Treponema pallidum</i> o una prueba de adsorción de anticuerpos fluorescentes frente a <i>Treponema</i>
11. Anticuerpos antinucleares	Un ajuste anómalo de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos que se asocian a síndrome lúpico inducido por fármacos

*La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Con el fin de identificar a los pacientes en los estudios clínicos, se dice que una persona tiene lupus eritematoso sistémico si cualquiera de 4 o más de los 11 criterios se hallan presentes, de forma seriada o simultáneamente, durante un intervalo de observación. Tomado de Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25:1271, 1982; y Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

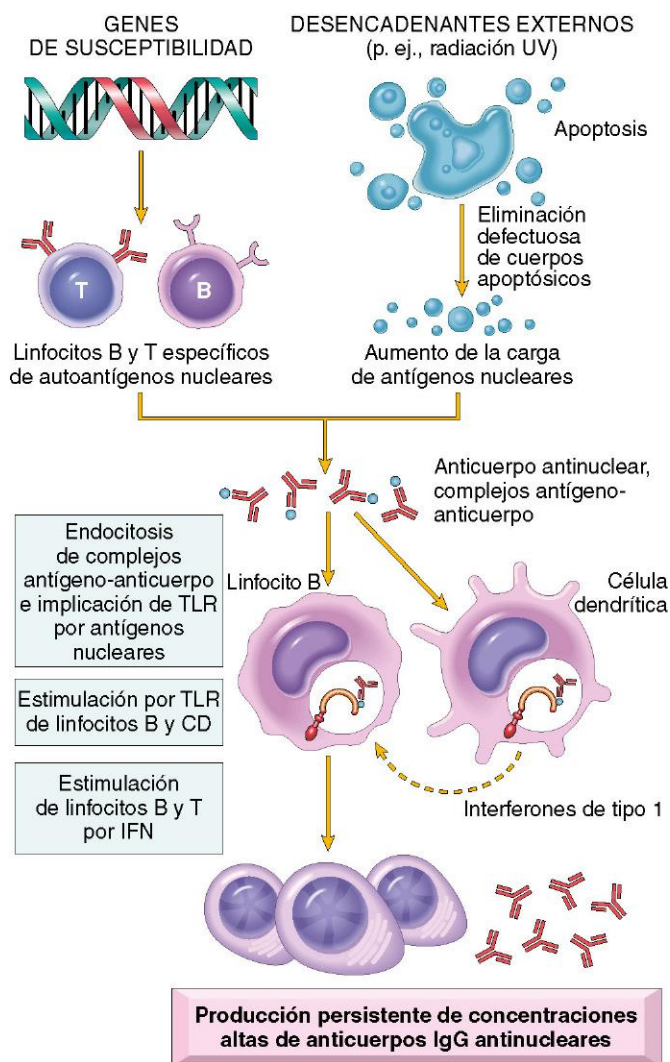


Figura 4-17 Modelo de patogénia del lupus eritematoso sistémico. La susceptibilidad genética y la exposición dan lugar al fracaso de la auto-tolerancia y a la persistencia de antígenos nucleares. Los autoanticuerpos sirven para internalizar los componentes nucleares, que hacen entrar a los TLR y estimulan la producción del IFN. A su vez, el IFN puede estimular las respuestas de los linfocitos B y T ante los antígenos nucleares. CD, célula dendrítica; CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN, interferón; IgG, inmunoglobulina G; TLR, receptores de tipo Toll; UV, ultravioleta.

los familiares de primer grado no afectados clínicamente pueden tener autoanticuerpos. Existe una tasa elevada de concordancia en los gemelos monocigóticos (25%) frente a los dicigóticos (1-3%).

- **Asociación con el HLA.** La razón de posibilidades (riesgo relativo) de las personas con el HLA-DR2 o HLA-DR3 es de 2-3, pero si están presentes ambos haplotipos aumenta hasta aproximadamente 5.
- **Otros genes.** Pueden verse deficiencias genéticas que afectan a la vía clásica del complemento, especialmente C1q, C2 o C4, en el 10% de los pacientes con LES. Las deficiencias de complemento se traducen en un defecto de la eliminación de los inmunocomplejos y las células apoptóticas y en el fracaso de la tolerancia de los linfocitos B. En algunos pacientes se ha descrito el polimorfismo del receptor inhibitor de Fc, FcγRIIb, lo que puede contribuir a un control inadecuado de la activación de los linfocitos B.

En los estudios de asociación pangenómicos se han detectado muchos otros genes, aunque se desconocen tanto la implicación de cada uno de ellos como su contribución al desarrollo de la enfermedad.

Factores ambientales. Existen muchos indicios de la participación de factores ambientales en la patogénia del LES.

- La **radiación UV** (exposición al sol) exagera las lesiones del LES. Uno de los mecanismos que se han propuesto para este efecto es que la radiación UV provoca apoptosis de las células del huésped, lo que aumenta la carga de fragmentos nucleares y las respuestas inflamatorias a los productos de las células muertas.
- El **tabaquismo** también está asociado al desarrollo de LES. Aunque tampoco se conoce el mecanismo concreto, el tabaquismo puede modular la producción de autoanticuerpos.
- Se pensó que las **hormonas sexuales** tenían una influencia importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que el LES es 10 veces más frecuente en mujeres en edad fértil que en los hombres de edad similar, pero solo es 2-3 veces más frecuente en las mujeres durante la infancia o mayores de 65 años de edad. No obstante, el tratamiento con anticonceptivos orales con dosis altas de estrógenos y progesterona no influye en la frecuencia o gravedad de los brotes de la enfermedad, lo que indicaría que hay otros factores, aparte de los hormonales, que podrían explicar el aumento de riesgo de esta enfermedad en las mujeres.
- Algunos **fármacos**, como la procainamida y la hidralacina, pueden inducir un cuadro similar al del lupus, aunque habitualmente no se desarrolla glomerulonefritis. Esos agentes causan la desmetilación del ADN, lo que podría influir en la expresión de varios genes involucrados en el desarrollo de autoinmunidad o en la capacidad del ADN de activar las células del huésped.

Anomalías inmunitarias en el LES. En varios estudios se han citado varios componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo en la patogénia del LES.

- **Interferones de tipo I.** Las células de la sangre muestran una firma molecular muy llamativa que indica la exposición a IFN-α, un interferón de tipo I que se produce principalmente en las CD plasmacitoides. En algunos estudios se ha demostrado que esas células de los pacientes con LES producen también cantidades demasiado elevadas de IFN-α.
- **Señales TLR.** En estudios de modelos de animales se ha demostrado que los TLR que reconocen el ADN y el ácido ribonucleico (ARN), principalmente los receptores TLR9 y TLR7, que reconocen ADN y ARN, respectivamente, producen señales que activan los linfocitos B específicos de los autoantígenos nucleares.
- **Fracaso de la tolerancia a los linfocitos B.** El estudio de los linfocitos B de pacientes con LES indica la presencia de defectos en la tolerancia tanto central como periférica, lo que determina una frecuencia más alta de linfocitos B auto-reactivos de la que cabría esperar en personas sanas.

A partir de todos estos indicios, se ha propuesto un modelo de patogénia del LES (v. fig. 4-17), según el cual la irradiación UV y otros agentes nocivos ambientales provocan apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de esas células, en parte por los defectos de los mecanismos de aclaramiento de sustancias como proteínas del complemento y receptores, provoca un aumento de la carga de antígenos nucleares. Los polimorfismos de varios genes, que son los de susceptibilidad del lupus, inducen un defecto en la capacidad de mantener la

autotolerancia de los linfocitos B y T. Como consecuencia, los linfocitos autorreactivos se mantienen funcionales. Los linfocitos B autorreactivos son estimulados por la presencia de los autoantígenos nucleares y producen anticuerpos frente a ellos. Los complejos de antígenos y anticuerpos se unen a los receptores Fc en los linfocitos B y las CD, y pueden ser internalizados. Los componentes del ácido nucleico se incrustan en los TLR y estimulan la producción de autoanticuerpos en los linfocitos B, así como la activación de las CD, en particular de las plasmacitoides, con la consiguiente producción de IFN- α que, a su vez, potencia la respuesta inmunitaria y provoca más apoptosis. El resultado neto es un ciclo de liberación de antígenos y de activación inmunitaria que da lugar a la producción de autoanticuerpos de alta afinidad.

Espectro de autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

Se han identificado anticuerpos frente a varios componentes del núcleo y del citoplasma de las células que no son específicos ni de órgano ni de especie. Un segundo grupo de anticuerpos se dirige a los antígenos de superficie de los eritrocitos, mientras que un tercero reacciona ante las proteínas de los complejos con fosfolípidos (anticuerpos antifosfolípidicos) (v. capítulo 3).

- **Anticuerpos antinucleares.** Los ANA se dirigen frente a varios antígenos nucleares y pueden agruparse en cuatro categorías: 1) anticuerpos frente al ADN; 2) anticuerpos frente a las histonas; 3) anticuerpos frente a proteínas no histonas unidas al ARN, y 4) anticuerpos frente a los antígenos nucleolares. En la tabla 4-10 se mencionan varios autoanticuerpos, incluidos los ANA, y su asociación con el LES y con otras enfermedades autoinmunitarias, que se describen más adelante. El método más utilizado para detectar los ANA es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), que identifica los autoanticuerpos que se unen a varios antígenos nucleares, incluidos el ADN, el ARN y las proteínas. La IFI permite detectar cuatro patrones de tinción: homogéneos o difusos, en el borde o periféricos, moteados y nucleolares. Aunque cada uno de ellos puede indicar la presencia de autoanticuerpos específicos, la fuerza de esas asociaciones es escasa, por lo que no resultan fiables. *El estudio de los ANA mediante IFI es muy sensible, ya que el resultado será positivo en más del 95% de los pacientes con LES, pero su especificidad es bastante limitada, porque también será positivo en*

otras enfermedades autoinmunitarias, infecciones crónicas y cánceres. Además, pueden verse ANA en el 5-15% de las personas sanas, aproximadamente, con una incidencia que aumenta con la edad. Recientemente, la IFI ha sido remplazada en muchos laboratorios por inmunoensayos de citometría de flujo múltiple que pueden analizar simultáneamente varios autoanticuerpos específicos. No obstante, estos métodos carecen de la sensibilidad de la IFI. *Los autoanticuerpos frente al ADN de doble cadena (ADNds) y el denominado antígeno Smith (Sm) se pueden detectar utilizando el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, del inglés enzyme-linked immunosorbent assay) o métodos de flujo múltiple, que son específicos del LES.*

- **Otros autoanticuerpos.** En muchos pacientes pueden encontrarse anticuerpos frente a células sanguíneas, incluidos los eritrocitos, las plaquetas y los linfocitos. Se detectan anticuerpos antifosfolípidicos en el 40-50% de los pacientes con lupus y reaccionan con una amplia variedad de proteínas que forman complejos con los fosfolípidos. Algunos se unen al antígeno cardiolipina, que se utiliza en las pruebas serológicas de la sífilis, de manera que los sujetos con lupus pueden tener un falso resultado positivo en el estudio de esa otra enfermedad. Los anticuerpos antifosfolípidicos contribuyen a las anomalías de la coagulación, descritas más adelante.

Mecanismos de la lesión tisular

Sea cual sea la secuencia exacta de formación de los autoanticuerpos, probablemente actúen como mediadores de la lesión tisular a través de varios mecanismos.

- **La mayor parte del daño orgánico en el LES se debe al depósito de inmunocomplejos.** La biopsia de piel y riñón de estos pacientes demuestra la existencia de depósitos granulares difusos e intensos, que contienen complemento e inmunoglobulinas. También se pueden detectar autoanticuerpos que forman complejos con el ADN. Esos depósitos de inmunocomplejos se habían considerado la causa del daño tisular, al activar la vía clásica del complemento (hipersensibilidad de tipo III). En el 75% de los pacientes se detecta una disminución de las concentraciones séricas de C3 y C4 en el momento en que se producen brotes de LES, supuestamente porque se activa el complemento y se consume más deprisa de lo que se produce. Sin embargo, las personas y los roedores con deficiencia de C1q no están protegidas frente al LES y, en realidad, pueden

Tabla 4-10 Autoanticuerpos más importantes asociados a enfermedades supuestamente autoinmunitarias

Autoanticuerpo (especificidad)	Principales enfermedades asociadas	Función más probable en la enfermedad
Anti-ADNds (ADN de doble cadena)	LES*	Formación de inmunocomplejos
Anti-Sm (proteína ribonuclear; antígeno Sm)	LES*	Formación de inmunocomplejos
Anti-RNP UI (proteína ribonuclear)	LES, enfermedad mixta del tejido conjuntivo	Formación de inmunocomplejos
Anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La) (ribonucleoproteínas)	Síndrome de Sjögren, LES	Función desconocida en el síndrome de Sjögren
Anti-Scl-70 (ADN topoisomerasa I)	Esclerosis sistémica*	Desconocida
Anti-histonas (proteínas histona)	LES	Formación de inmunocomplejos
Anticentrómero (proteínas del centrómero)	Esclerodermia limitada, esclerosis sistémica*	Desconocida
Antifosfolípidos (complejos fosfolípido-proteína implicados en la coagulación de la sangre)	Síndrome antifosfolípido, LES	Episodios de trombosis
Anti-Jo1 (histidilo ARNt ligasa)	Miopatías inflamatorias*	Desconocida
Anti-mitocondriales	Cirrosis biliar primaria*	Desconocida
Anti-eTg (transglutaminasa)	Dermatitis herpetiforme	Desconocida
Anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) (proteínas en el citoplasma de los neutrófilos)	Varias vasculitis*	¿Formación de inmunocomplejos? ¿Desgranulación de los neutrófilos?
Antimúsculo liso	Hepatitis crónica autoinmunitaria	Desconocida

Cada especificidad de los anticuerpos se detecta en el 30 al 90% de los pacientes que tienen una enfermedad determinada. Los asteriscos indican una correlación alta entre la especificidad del anticuerpo y la enfermedad. LES, lupus eritematoso sistémico.

desarrollarlo de forma espontánea, lo que plantea la posibilidad de que haya otros mecanismos independientes del complemento que también contribuyan al daño tisular.

- *Los autoanticuerpos de varias especificidades contribuyen a la patología y a las manifestaciones clínicas del LES* (hipersensibilidad de tipo II). Los autoanticuerpos frente a eritrocitos, leucocitos y plaquetas opsonizan esas células y provocan su fagocitosis, dando lugar a citopenias. Los autoanticuerpos frente a varios fosfolípidos provocan un aumento de trombosis, con consecuencias clínicas variadas, como abortos espontáneos repetidos y episodios de trombosis. Esos trastornos forman parte del *síndrome antifosfolípido*. Paradójicamente, esos anticuerpos interfieren en las pruebas de coagulación y se conocen como «anticoagulantes lúpicos». También se producen autoanticuerpos frente a factores de coagulación, como la trombina, y contribuyen, asimismo, a los trastornos de la coagulación. Los autoanticuerpos frente a receptores de varios neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC) parecen ser responsables de las complicaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad.
- No se ha demostrado que los ANA puedan penetrar en células intactas, aunque pueden unirse a los núcleos celulares si están expuestos. En los tejidos, los núcleos de las células dañadas reaccionan con los ANA, pierden su patrón de cromatina y se vuelven homogéneos, lo que da paso a los denominados *cuerpos LE* o *cuerpos de hematoxilina*. *In vitro*, estos cuerpos encuentran su homólogo en la *célula LE*, un neutrófilo o macrófago que ha engullido un núcleo desnaturalizado de otra célula lesionada. Cuando se extrae sangre y se agita, un número suficiente de leucocitos resultan lesionados y deja expuesto su núcleo a los ANA, con la activación secundaria del complemento. Estos núcleos opsonizados por anticuerpos y por el complemento son fagocitados con rapidez. Aunque la prueba de células LE es positiva hasta en el 70% de los pacientes con LES, en la actualidad tiene un interés principalmente histórico.

MORFOLOGÍA

El LES es una enfermedad sistémica con manifestaciones proteicas (v. *tabla 4-9*). Los cambios morfológicos en el LES son, por tanto, extraordinariamente variables y dependen de la naturaleza de los autoanticuerpos, del tejido sobre el que se depositan los inmunocomplejos, y del curso y de la duración de la enfermedad. Los cambios morfológicos más característicos son el resultado del depósito de inmunocomplejos en los distintos tejidos.

Vasos sanguíneos. En cualquier tejido puede haber una **vasculitis necrosante aguda** que afecta a las pequeñas arterias y arteriolas. La arteritis se caracteriza por necrosis y por depósitos fibrinoides en el interior de las paredes vasculares que contienen anticuerpos, ADN, fragmentos del complemento y fibrinógeno; con frecuencia, también hay un infiltrado leucocítico transmural y perivascular. En los estadios crónicos, los vasos muestran un engrosamiento fibroso con estrechamiento luminal.

Riñones. La **afectación renal es una de las características clínicas más importantes del LES** y la insuficiencia renal es la causa de muerte más común. La afectación más relevante es glomerular, aunque en el LES también se observan lesiones intersticiales y tubulares.

La patogenia de todas las formas de **glomerulonefritis** en el LES implica el depósito de complejos ADN/anti-ADN en el interior de los glomérulos. Estos inmunocomplejos provocan

una respuesta inflamatoria que puede causar proliferación de las células endoteliales, mesangiales y/o epiteliales y, en los casos graves, necrosis de los glomérulos. Aunque el riñón tiene un aspecto normal por microscopia óptica en el 25-30% de los casos, casi todos los casos de LES muestran una cierta anomalía renal si se investiga por inmunofluorescencia y microscopia electrónica. De acuerdo con la clasificación morfológica actual de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, existen seis patrones de enfermedad glomerular en el LES (ninguno de los cuales es específico): **clase I**, nefritis lúpica mesangial mínima; **clase II**, nefritis lúpica proliferativa mesangial; **clase III**, nefritis lúpica focal; **clase IV**, nefritis lúpica difusa; **clase V**, nefritis lúpica membranosa, y **clase VI**, nefritis lúpica esclerosante avanzada.

- Es raro encontrar una **nefritis lúpica mesangial mínima (clase I)** en las biopsias renales. Se detectan inmunocomplejos en el mesangio, pero sin alteraciones estructurales concomitantes detectables con la microscopia óptica.
- La **nefritis lúpica proliferativa mesangial (clase II)** se ve en el 10-25% de los casos y se asocia a síntomas clínicos leves. Los inmunocomplejos se depositan en el mesangio, con un incremento leve o moderado de la matriz y de la celularidad en el mesangio.
- La **nefritis lúpica focal (clase III)** se ve en el 20-35% de los casos. Las lesiones aparecen en menos de la mitad de los glomérulos, siguiendo una distribución segmentaria o generalizada dentro de cada uno de los glomérulos afectados. Las lesiones activas se caracterizan por tumefacción y proliferación de las células endoteliales y mesangiales, infiltración por neutrófilos y/o depósitos de fibrinoide con trombos capilares (*fig. 4-18, A*). La presentación clínica varía de hematuria y proteinuria microscópicas leves a un sedimento urinario más activo, con cilindros eritrocíticos e insuficiencia renal aguda grave.
- La **nefritis lúpica difusa (clase IV)** es la forma más grave de lesión renal en el LES, así como la que se encuentra con mayor frecuencia en las biopsias renales, hasta en el 35-60% de los casos. Se distingue de la nefritis lúpica focal (clase III) por la afectación de la mitad o más de los glomérulos. La mayoría de los glomérulos afectados muestran proliferación endotelial y mesangial que causa hiper celularidad difusa en esas estructuras (*fig. 4-18, B*) y, en algunos casos, la aparición de semilunas epiteliales que llenan el espacio de Bowman. Cuando la afectación es extensa, los inmunocomplejos subendoteliales provocan el engrosamiento circunferencial de la pared capilar, simulando «asas de alambre» rígidas en el estudio rutinario con la microscopia óptica (*fig. 4-18, C*). La microscopia electrónica muestra inmunocomplejos subendoteliales electrodensos prominentes (entre el endotelio y la membrana basal) (*fig. 4-18, D*), pero los inmunocomplejos también están presentes normalmente en otras partes de la pared capilar y el mesangio. Los inmunocomplejos pueden verse con la tinción con anticuerpos fluorescentes frente a las inmunoglobulinas o el complemento, lo que provoca un patrón de tinción fluorescente granular (*fig. 4-18, E*). Finalmente, la lesión glomerular determina la formación de cicatrices (glomerulosclerosis). Los pacientes más afectados tienen hematuria con proteinuria moderada o intensa, hipertensión e insuficiencia renal.
- La **nefritis lúpica membranosa (clase V)** se presenta en el 10-15% de los casos. Se trata de una enfermedad glomerular caracterizada por un engrosamiento generalizado de la pared capilar debido al depósito de inmunocomplejos

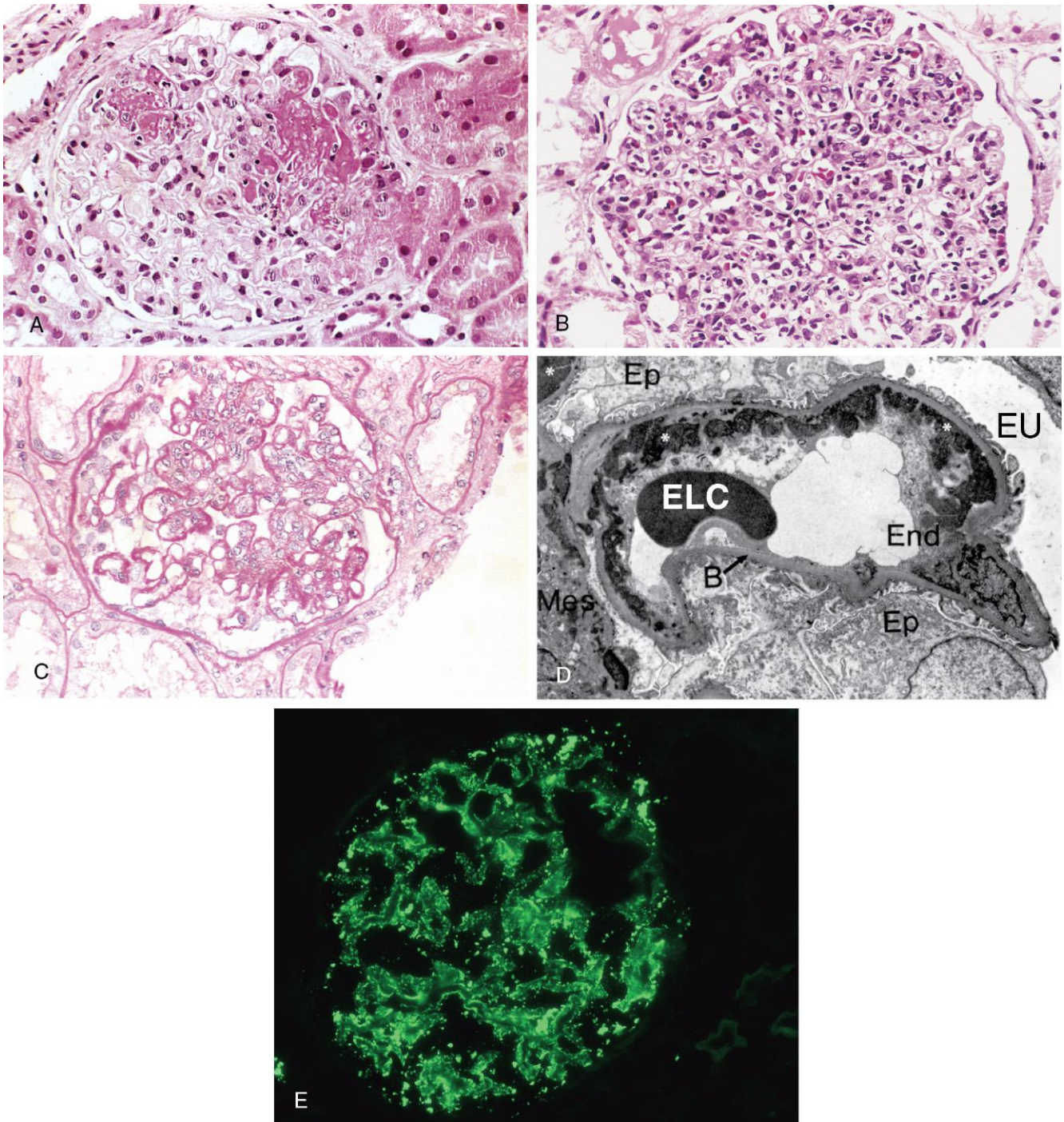


Figura 4-18 Nefritis lúpica. **A.** Nefritis lúpica focal, con dos lesiones necrosantes en un glomérulo (distribución segmentaria) (tinción con H-E). **B.** Nefritis lúpica difusa. Obsérvese el importante incremento global de celularidad en todo el glomérulo (tinción con H-E). **C.** Nefritis lúpica que muestra un glomérulo con varias lesiones en «asa de alambre» que representan depósitos subendoteliales extensos de inmunocomplejos (tinción con ácido peryódico y colorante de Schiff). **D.** Microfotografía electrónica de un asa capilar glomerular renal de un paciente con nefritis en el contexto de un LES. Los depósitos densos subendoteliales confluentes corresponden a las «asas de alambre» que se ven con la microscopía óptica. **E.** Depósito de anticuerpos IgG en un patrón granular, detectado por inmunofluorescencia. B, membrana basal; ELC, eritrocito en la luz capilar; End, endotelio; Ep, célula epitelial con podocitos; EU, espacio urinario; H-E, hematoxilina-eosina; LES, lupus eritematoso sistémico; Mes, mesangio; *, depósitos electrodensos en una ubicación subendotelial.

(A-C, por cortesía del Dr. Helmut Renke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. D, por cortesía del Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas. E, por cortesía del Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)

subepiteliales. La glomerulonefritis membranosa asociada a LES es muy similar a la que se encuentra en la nefropatía membranosa idiopática (v. capítulo 13). El engrosamiento de las paredes capilares se debe al aumento del depósito de material parecido al de la membrana basal, así como a la acumulación de inmunocomplejos. Los pacientes que presentan esta alteración histológica casi siempre tienen proteinuria intensa con un síndrome nefrótico evidente (v. capítulo 13).

- La **nefritis lúpica esclerosante avanzada (clase VI)** se caracteriza por la **esclerosis completa** de más del 90% de los glomérulos y corresponde a una nefropatía terminal clínica.

Piel. La **piel** se halla afectada en la mayoría de los pacientes; se observa un exantema eritematoso o maculoso papular característico sobre los malaras y el puente de la nariz («patrón en alas de mariposa») en aproximadamente la mitad de los pacientes. La exposición a la luz solar (luz UV) exacerba el eritema (denominado **fotosensibilidad**) y puede haber una erupción similar en cualquier otra localización de las extremidades y del tronco, frecuentemente en áreas expuestas al sol. Histológicamente, hay una degeneración liquenoide de la capa basal de la epidermis, edema en la unión dermoepidérmica e infiltrados de células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos y anejos cutáneos (fig. 4-19, A). La microscopia de inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA y complemento en la unión dermoepidérmica (fig. 4-19, B); también puede haber depósitos similares de IgA y complemento en la piel aparentemente no afectada.

Articulaciones. La afectación articular es frecuente pero, por lo general, no se asocia a cambios anatómicos llamativos ni a deformidad articular. Cuando aparece clínica, corresponde a una tumefacción e infiltración mononuclear inespecífica en las membranas sinoviales. La erosión de las membranas y la destrucción del cartílago articular, como sucede en la AR, son extraordinariamente infrecuentes.

SNC. La **afectación del SNC** es también muy común, con déficits neurológicos focales y/o síntomas neuropsiquiátricos. Con frecuencia, la enfermedad del SNC se atribuye a lesiones vasculares que causan isquemia o microinfartos cerebrales múltiples. La angiopatía de pequeños vasos con proliferación no inflamatoria de la íntima es la lesión anatomopatológica más común; es infrecuente observar una vasculitis franca. La angiopatía puede ser consecuencia de una trombosis causada por anticuerpos antifosfolípidos. Se produce una aterosclerosis prematura y puede contribuir a isquemia del SNC. Asimismo, se ha postulado que los anticuerpos antineuronales causan disfunción neuronal, pero esta hipótesis todavía no se ha demostrado.

Otros órganos. El **bazo** puede hallarse moderadamente aumentado de tamaño. Es frecuente que exista un engrosamiento fibroso capsular, al igual que en la hiperplasia folicular, con numerosas células plasmáticas en la pulpa roja. Normalmente, las arterias peniciladas centrales muestran engrosamiento y fibrosis perivascular, lo que produce **lesiones en capas de cebolla**.

El pericardio y la pleura, en particular, son **membranas serosas** que muestran diversas alteraciones inflamatorias en el LES, que van (en la fase aguda) desde derrames serosos hasta exudados fibrinosos que progresan a opacificación fibrosa en el estado crónico.

La **afectación cardíaca** se manifiesta, principalmente, como una pericarditis. La miocarditis, en forma de un infiltrado celular mononuclear inespecífico, y las lesiones valvulares,

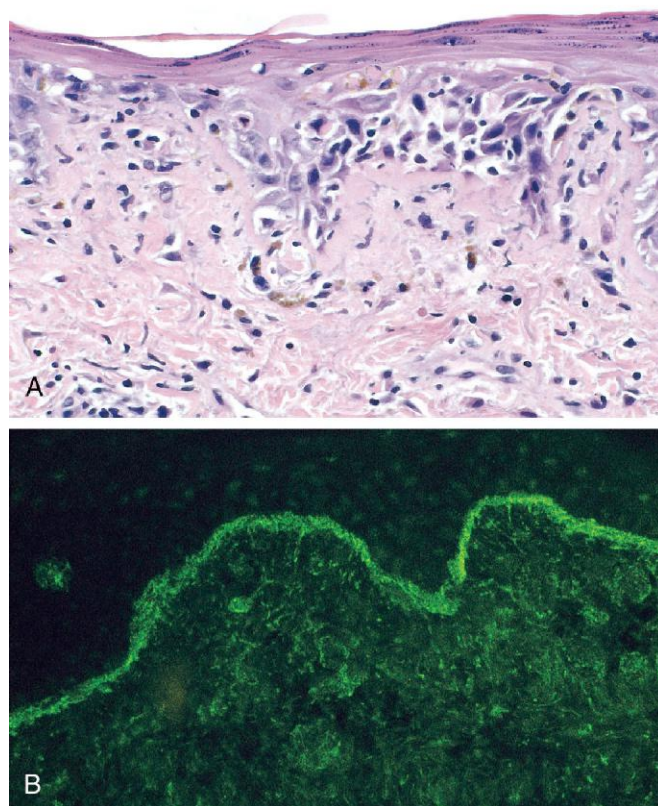


Figura 4-19 LES que afecta a la piel. **A.** Sección teñida con H-E que muestra degeneración liquenoide de la membrana basal de la epidermis y edema en la unión dermoepidérmica. **B.** Microfotografía de inmunofluorescencia teñida con IgG que pone de manifiesto depósitos de IgA a lo largo de la unión dermoepidérmica. H-E, hematoxilina-eosina; IgG, inmunoglobulina G.

(A, por cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts. B, por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

denominadas **endocarditis de Libman-Sacks**, también aparecen, pero son menos comunes en la actualidad, gracias al tratamiento intensivo con corticosteroides. La **endocarditis verrugosa abacteriana** valvular adopta la forma de depósitos verrugosos de 1-3 mm en cualquiera de las superficies de las valvas (es decir, sobre la superficie expuesta al flujo anterógrado de la sangre o en la parte inferior de la valva) (v. capítulo 10). Un número cada vez mayor de pacientes muestran también manifestaciones clínicas y anatómicas de arteriopatía coronaria. La base de la aterosclerosis acelerada no se conoce totalmente, pero parece ser multifactorial; ciertamente, los inmunocomplejos pueden depositarse en la vasculatura coronaria y ocasionar el daño endotelial por dicha vía. Además, el tratamiento con glucocorticoides causa alteraciones en el metabolismo de los lípidos y la nefropatía (frecuente en el LES) provoca hipertensión; ambos son factores de riesgo de aterosclerosis (v. capítulo 9).

Otros muchos **órganos y tejidos** pueden hallarse afectados. Los cambios corresponden, esencialmente, a una vasculitis aguda de los pequeños vasos, focos de infiltración mononuclear y depósitos fibrinoides. Además, los **pulmones** pueden presentar fibrosis intersticial, junto con inflamación pleural; el **hígado** muestra inflamación inespecífica de los tractos portales.

Manifestaciones clínicas

El LES es una enfermedad multisistémica de presentación clínica muy variable. Normalmente, el paciente es una mujer joven con alguna de las siguientes características (todas solo en casos aislados): exantema en alas de mariposa sobre la cara, fiebre, dolor e inflamación en una o más articulaciones periféricas (manos y muñecas, rodillas, pies, tobillos, codos y hombros), dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad. No obstante, en muchos casos, la presentación del LES es sutil y extraña, y adopta formas como enfermedad febril de origen desconocido, hallazgos anómalos en orina o enfermedad articular que se presenta como AR o fiebre reumática. Se detectan ANA en prácticamente el 100% de los casos; no obstante, no puede olvidarse un aspecto importante: su presencia no es específica (v. tabla 4-10). Varios hallazgos clínicos pueden ser indicativos de afectación renal, como la hematuria, los cilindros eritrocíticos, la proteinuria y, en algunos casos, el síndrome nefrótico clásico (v. capítulo 13). Es frecuente encontrar datos de laboratorio que indican anomalías sanguíneas y, en algunos pacientes, pueden verse anemia o trombocitopenia como manifestaciones de presentación y como problema clínico dominante. En otro grupo de casos, las manifestaciones neuropsiquiátricas, incluso con psicosis y convulsiones, o la enfermedad arterial coronaria pueden ser los problemas clínicos más evidentes. Los pacientes con LES también son propensos a presentar infecciones, presumiblemente por la disfunción inmunitaria subyacente que padecen y por el tratamiento con fármacos inmunosupresores que reciben. Actualmente, se utilizan procedimientos que causan la depleción de los linfocitos B mediante anticuerpos anti-CD20 (rituximab) o el bloqueo de los factores de crecimiento. La evolución de la enfermedad es variable e impredecible. Algunos casos agudos evolucionan y los pacientes mueren en semanas o meses, aunque lo más frecuente es que la enfermedad, con el tratamiento adecuado, se caracterice por reagudizaciones y remisiones que abarcan un período de años o incluso décadas. Durante los brotes agudos, el aumento del depósito de inmunocomplejos y la activación acompañante del complemento parecen dar lugar a hipocomplementemia. Las reagudizaciones suelen tratarse con corticoesteroides u otros fármacos inmunosupresores. En algunos casos, la enfermedad sigue un curso benigno incluso sin tratamiento, con manifestaciones cutáneas y hematuria leve durante años. La evolución ha mejorado significativamente y, en la actualidad, se puede esperar una supervivencia a 5 años del 95% de los pacientes. *Las causas de muerte más frecuentes son la insuficiencia renal, las infecciones intercurrentes y la enfermedad cardiovascular.* La incidencia de cáncer también está aumentada, en particular la de los linfomas de linfocitos B, así como la de otras entidades que se caracterizan por la hiperestimulación de los linfocitos B (p. ej., síndrome de Sjögren, descrito más adelante). Los pacientes tratados con corticoesteroides e inmunosupresores presentan los riesgos asociados a ese tipo de tratamientos.

RESUMEN

Lupus eritematoso sistémico

- El LES es una enfermedad autoinmunitaria sistémica causada por autoanticuerpos producidos frente a numerosos autoantígenos y la formación de inmunocomplejos.
- Los principales autoanticuerpos y los responsables de la formación de inmunocomplejos circulantes se dirigen contra los antígenos nucleares. Otros autoanticuerpos reaccionan con eritrocitos, plaquetas y diversos complejos de fosfolípidos con proteínas.

- Entre las manifestaciones de la enfermedad están la nefritis, las lesiones cutáneas y la artritis (causadas por depósito de inmunocomplejos), así como anomalías hematológicas y neurológicas.
- Se desconoce la causa principal de la interrupción de la autotolerancia en el LES; puede incluir un exceso o la persistencia de antígenos nucleares, la herencia de múltiples genes de susceptibilidad y desencadenantes ambientales (p. ej., radiación UV, que da lugar a apoptosis celular y liberación de proteínas nucleares).

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta a muchos tejidos, pero que ataca, principalmente, a las articulaciones para producir una sinovitis proliferativa no supurativa que, frecuentemente, progresa hasta destruir el cartílago y el hueso subyacente con aparición de una artritis incapacitante. Como las lesiones principales afectan a las articulaciones y a los huesos, esta enfermedad se comenta en el capítulo 20, junto a la forma juvenil y a otras entidades inflamatorias de las articulaciones.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es una entidad clínico-patológica caracterizada por sequedad de ojos (*queratoconjuntivitis seca*) y boca (*xerostomía*), y es consecuencia de una destrucción de mediación inmunitaria de las glándulas lagrimales y salivales. Puede aparecer como un trastorno aislado (forma primaria), conocido también como *síndrome seco* o, más frecuentemente, asociarse a otra enfermedad autoinmunitaria (forma secundaria). Entre las entidades asociadas, la AR es la más frecuente, pero algunos pacientes tienen LES, polimiositis, esclerosis sistémica (ES), vasculitis o tiroiditis.

PATOGENIA

Son varias las líneas de investigación que indican que el síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria causada por linfocitos T CD4+ que reaccionan frente a antígenos desconocidos en las células epiteliales ductales de las glándulas exocrinas. También se aprecia hiperreactividad de los linfocitos B sistémicos, como se demuestra por la presencia de ANA y de factor reumatoide (FR) (incluso en ausencia de AR asociada). En la mayoría de los casos de síndrome de Sjögren primario existen autoanticuerpos frente a los antígenos ribonucleoproteínas (RNP) SS-A (Ro) y SS-B (La). Obsérvese que esos anticuerpos también están presentes en algunos pacientes con LES y que, por tanto, no son diagnósticos del síndrome de Sjögren (v. tabla 4-10). Aunque los pacientes con concentraciones altas de anticuerpos anti-SS-A tienen más probabilidades de presentar manifestaciones sistémicas (extraglandulares), no hay datos que demuestren que los autoanticuerpos causan la lesión tisular primaria. Asimismo, se ha propuesto la existencia de un desencadenante vírico, pero no se ha identificado un virus causante de forma concluyente. Las variables genéticas son importantes en la patogenia del síndrome de Sjögren. Igual que sucedía en el LES, la herencia de algunos alelos de clase II del CPH predispone al desarrollo de autoanticuerpos RNP específicos.

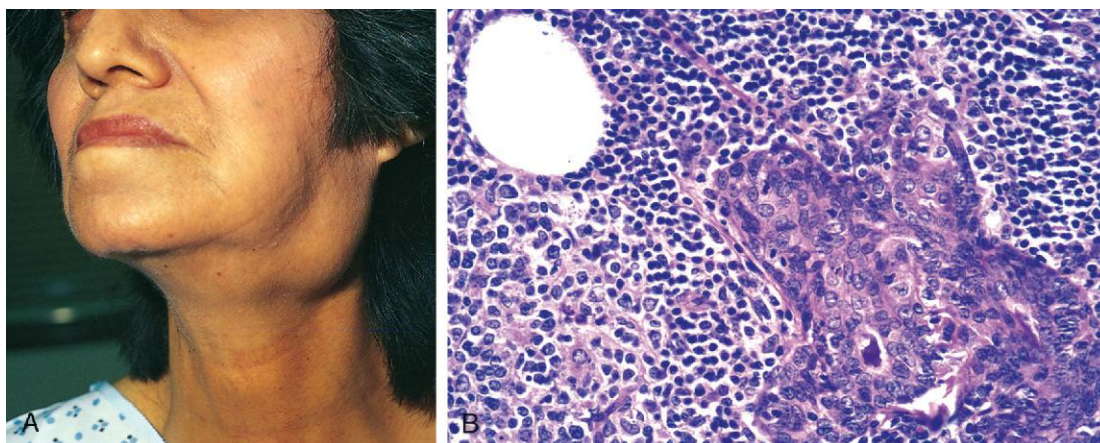


Figura 4-20 Síndrome de Sjögren. **A.** Aumento de tamaño de la glándula salival. **B.** La histología muestra intensa infiltración por linfocitos y células plasmáticas con hiperplasia epitelial ductal.

(A, por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B, por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGÍA

Las glándulas lagrimales y salivales son las principales dianas, pero pueden verse afectadas otras glándulas secretoras, incluidas las de la nasofaringe, las vías respiratorias altas y la vagina. Los tejidos afectados muestran un intenso infiltrado linfocítico (principalmente linfocitos T CD4+ activados) y de células plasmáticas, en ocasiones formando folículos linfoides con centros germinales. Se observa una destrucción de la arquitectura original (fig. 4-20).

La destrucción de las glándulas lagrimales determina la ausencia de lágrimas, lo que provoca la sequedad del epitelio corneal, con las consiguientes inflamación, erosión y ulceración posteriores (**queratoconjuntivitis**). Pueden producirse cambios similares en la mucosa oral como consecuencia de pérdida de la producción de las glándulas salivales, lo que da lugar a atrofia de la mucosa, con formación de fisuras inflamatorias y de úlceras (**xerostomía**). La sequedad y la formación de costras en las fosas nasales pueden llevar a ulceraciones e incluso a la perforación del tabique nasal. Cuando se hallan afectadas las vías respiratorias, es posible que se produzcan una laringitis, una bronquitis y una neumonitis secundarias. En aproximadamente el 25% de los pacientes (en especial en los que tienen anticuerpos anti-SS-A) se llega a producir enfermedad extraglandular con afectación del SNC, de la piel, de los riñones y de los músculos. Las lesiones renales adoptan la forma de nefritis intersticial leve asociada a defectos en el transporte tubular; a diferencia de lo que sucede en el LES, la glomerulonefritis es infrecuente.

Curso clínico

Aproximadamente el 90% de los casos de síndrome de Sjögren se producen en mujeres de 35 a 45 años de edad. Los pacientes manifiestan sequedad de boca, ausencia de lágrimas y las complicaciones resultantes descritas antes. Con frecuencia, las glándulas salivales tienen un mayor tamaño, debido a los infiltrados linfoides (v. fig. 4-20). Entre las manifestaciones extraglandulares se encuentran la sinovitis, la fibrosis pulmonar y la neuropatía periférica. Aproximadamente, el 60% de los pacientes con síndrome de Sjögren tienen un trastorno autoinmunitario acompañante, como la AR. Cabe destacar que existe un riesgo aproximadamente 40 veces mayor de desarrollar un linfoma no hodgkiniano de linfocitos B, que surge en el contexto de la proliferación inicial policlonal de lin-

focitos B. En el capítulo 11 se describen estos linfomas, denominados de la zona marginal.

RESUMEN

Síndrome de Sjögren

- El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria que afecta, principalmente, a las glándulas salivales y lagrimales, por lo que causa sequedad de boca y ojos.
- Se cree que la enfermedad está causada por una reacción autoinmunitaria de los linfocitos T contra un autoantígeno (o autoantígenos) desconocido, expresado en estas glándulas o por reacciones inmunitarias contra antígenos de un virus que infecta los tejidos.

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

La ES es un trastorno inmunitario que se caracteriza por la fibrosis excesiva de varios tejidos, enfermedad vascular obliterante y signos de autoinmunidad, principalmente con la producción de varios autoanticuerpos. Normalmente, se denomina esclerodermia porque la piel es su principal objetivo, pero se añade el adjetivo «sistémica» porque las lesiones pueden afectar a todo el cuerpo. La afectación cutánea es la manifestación de presentación habitual y aparecerá en, último término, en aproximadamente el 95% de los pacientes, aunque la responsable de la mayor parte de la morbilidad es la afectación visceral —del tubo digestivo, de los pulmones, de los riñones, del corazón y del músculo esquelético—.

La ES puede clasificarse en dos grupos, en función de su curso clínico:

- *Esclerodermia difusa*, caracterizada por afectación cutánea inicial generalizada, con una rápida progresión y afectación visceral temprana
- *Esclerodermia limitada*, con afectación cutánea relativamente leve, limitada, con frecuencia, a los dedos y a la cara. La afectación de las vísceras se produce tarde, por lo que, en estos pacientes, la enfermedad tiene un curso bastante benigno. También se denomina síndrome CREST (del inglés *alcinosis*, *Raynaud phenomenon*, *esophageal dysmotility*, *sclerodactyly*, and *telangiectasia*), debido a sus frecuentes características de calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias.

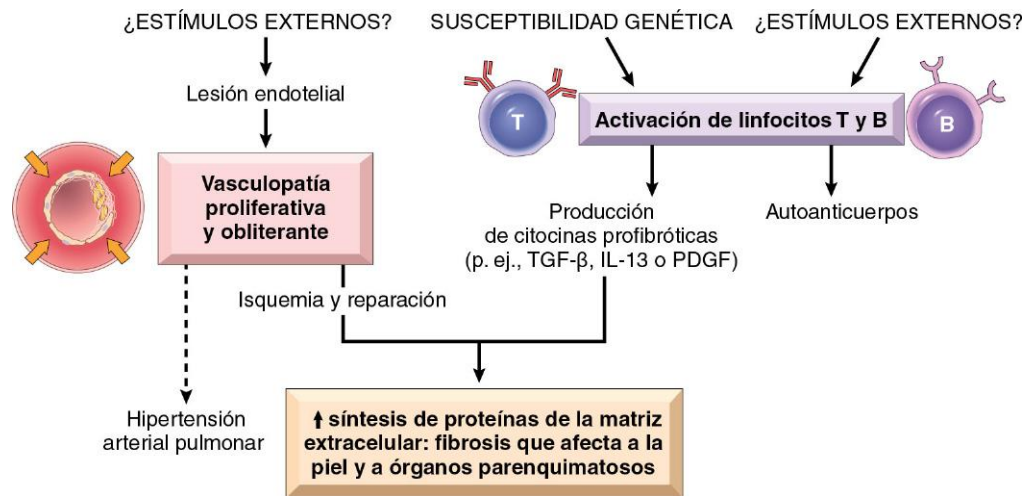


Figura 4-21 Modelo de patogenia de la esclerosis sistémica. Estímulos externos desconocidos causan anomalías vasculares y activación inmunitaria en personas genéticamente susceptibles, y ambos efectos contribuyen a la fibrosis excesiva. IL-13, interleucina 13; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor transformador del crecimiento β.

PATOGENIA

La causa de la enfermedad es desconocida, pero probablemente contribuyan factores genéticos y ambientales. Se ha propuesto la siguiente secuencia de acontecimientos (fig. 4-21).

- La **lesión de las células endoteliales** de arterias pequeñas por mecanismos desconocidos provoca la activación del endotelio y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión, así como la migración de los linfocitos T activados hacia los tejidos perivasculares. La reacción local de los linfocitos T puede causar una mayor activación y la lesión de las células endoteliales.
- Los **linfocitos T** responden a algún autoantígeno y producen citocinas. Se ha propuesto que los linfocitos T dominantes son linfocitos T_H2 , y sus citocinas inducen la activación alternativa de los macrófagos y el depósito de colágeno. Los linfocitos T activados y los macrófagos producen **citocinas que, a su vez, activan los fibroblastos y estimulan la producción de colágeno**, dando lugar a fibrosis. Esas citocinas son el TGF-β, la IL-13 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), entre otras.
- Los brotes repetidos de daño endotelial seguidos de la agregación plaquetaria provocan **la proliferación del endotelio y la fibrosis de la íntima**, que, junto a la fibrosis periadventicia, dan lugar a la estenosis de los vasos pequeños, con la consiguiente **lesión isquémica**. La reacción de reparación que se produce a continuación puede aumentar la fibrosis, lo que autoperpetúa el ciclo.
- También se produce la **activación de los linfocitos B**, como pone de manifiesto la presencia de hipergammaglobulinemia y ANA. Aunque no hay datos que demuestren que la inmunidad humoral tenga un papel significativo en la patogenia de la ES, dos de los ANA son prácticamente exclusivos de esta enfermedad y, en consecuencia, son útiles para el diagnóstico (v. tabla 4-10). Uno de ellos, dirigido **frente a la topoisomerasa I del ADN** (anti-Scl 70), es muy específico y se detecta hasta en el 70% de los pacientes que presentan esclerodermia difusa (y en menos del 1% de aquellos que tienen otras enfermedades del tejido conjuntivo) y es un marcador del desarrollo de una enfermedad más agresiva con fibrosis pulmonar y problemas vasculares periféricos. El otro ANA es un **anticuerpo anti-centrómero** que se encuentra hasta en el 90% de los pacientes con esclerodermia limitada (es decir, síndrome CREST) y es indicativo de una evolución relativamente benigna.

MORFOLOGÍA

Se puede decir que la práctica totalidad de los órganos puede verse afectado en la ES, pero los cambios más prominentes se encuentran en la piel, en el sistema musculoesquelético, en el tubo digestivo, en los pulmones, en los riñones y en el corazón.

Piel. La gran mayoría de los pacientes tienen atrofia esclerótica difusa de la piel, que suele comenzar en los dedos y en las regiones distales de las extremidades superiores, y que se extiende en sentido proximal hasta llegar a afectar a la parte superior de los brazos, a los hombros, al cuello y a la cara. En los estadios iniciales, las áreas cutáneas afectadas son algo edematosas y tienen una consistencia pastosa. Histológicamente, hay edema e infiltrados perivasculares que contienen linfocitos T CD4+. Los capilares y las arterias pequeñas (de hasta 500 μm de diámetro) pueden mostrar engrosamiento de la lámina basal, daño de las células endoteliales y oclusión parcial. Con la progresión, la fase edematosa da paso a una fibrosis progresiva de la dermis, que se adhiere firmemente a las estructuras subcutáneas. Se observa un acusado aumento del colágeno compacto en la dermis, junto con adelgazamiento de la epidermis, atrofia de anejos cutáneos y engrosamiento hialino de las paredes de las arteriolas y de los capilares dérmicos (fig. 4-22, A, B). Pueden producirse calcificaciones subcutáneas focales y, en ocasiones, difusas, especialmente en los pacientes con el síndrome CREST. En estadios avanzados, los dedos adoptan un aspecto afilado, a modo de garra, con limitación de la movilidad articular (fig. 4-22, C) y la cara adopta el aspecto de una máscara estirada. La pérdida de la irrigación puede causar ulceraciones cutáneas y cambios atróficos en las falanges terminales, incluida la amputación.

Tubo digestivo. El tubo digestivo se afecta aproximadamente en el 90% de los pacientes. En cualquier localización del intestino puede producirse atrofia progresiva y fibrosis de la muscular, pero la afectación en el esófago es más intensa, y, a menudo, los dos tercios inferiores del esófago adoptan una rigidez en manguera de goma. La disfunción asociada del esfínter esofágico inferior da lugar a reflujo gastroesofágico y a sus complicaciones, incluida la metaplasia de Barrett (v. capítulo 14) y la estenosis. La mucosa está adelgazada y puede estar ulcerada, y hay una excesiva colagenización de la lámina propia

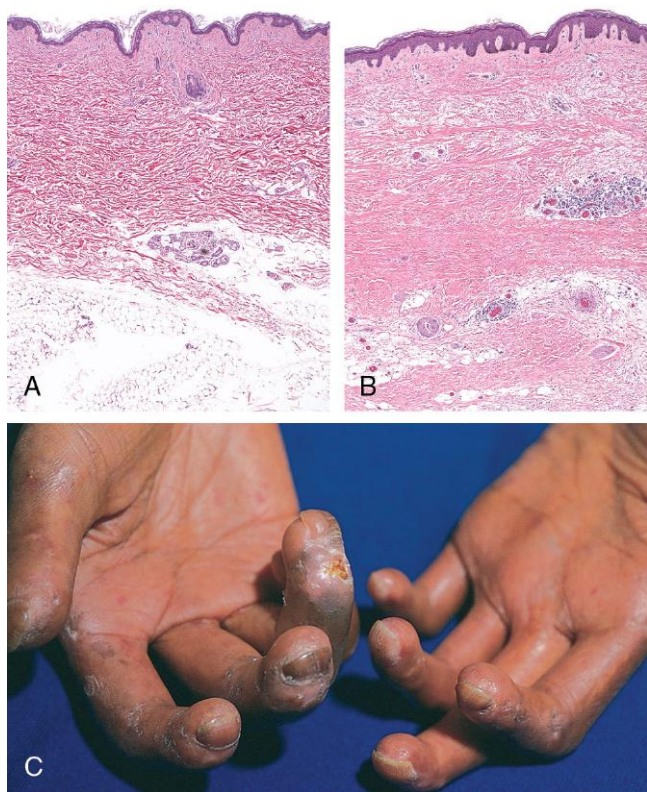


Figura 4-22 Esclerosis sistémica. **A.** Piel normal. **B.** Extenso depósito de colágeno denso en la dermis. **C.** La fibrosis subcutánea extensa ha inmovilizado prácticamente los dedos, creando una deformidad de flexión en garra. La pérdida de irrigación ha provocado ulceración cutánea.

(A-C, por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

y de la submucosa. La pérdida de vellosidades y microvellosidades en el intestino delgado es la base anatómica del síndrome de malabsorción que se observa en ocasiones.

Sistema musculoesquelético. La hiperplasia sinovial y la inflamación son comunes en los estadios iniciales; la fibrosis se produce después. Aunque estos cambios recuerdan a la AR, la destrucción articular no es frecuente en la ES. En un pequeño subgrupo de pacientes (aproximadamente el 10%) puede producirse una miositis inflamatoria que es indistinguible de la polimiositis.

Pulmones. Los pulmones se afectan en más del 50% de los pacientes; se puede manifestar como hipertensión pulmonar y/o fibrosis intersticial. En la patogenia de la hipertensión pulmonar, se considera importante el vasoespasmo pulmonar por disfunción del endotelio vascular pulmonar. La fibrosis pulmonar, cuando se halla presente, es indistinguible de la observada en la fibrosis pulmonar idiopática (v. capítulo 12).

Riñones. Las anomalías renales se dan en dos tercios de los pacientes con ES, típicamente asociadas a engrosamiento de las paredes vasculares de las arterias interlobulillares (150-500 μm de diámetro). Muestran proliferación de las células de la íntima con depósito de diversas glucoproteínas y mucopolisacáridos ácidos. Aunque similares a los cambios de la hipertensión maligna, las alteraciones en la ES se restringen a los vasos de 150-500 μm de diámetro y no siempre se asocian a hipertensión. Aparece hipertensión en el 30% de los casos y en el 20%

de ellos adopta un curso maligno (hipertensión maligna). En los pacientes hipertensos, las alteraciones vasculares son más pronunciadas y, con frecuencia, se asocian a necrosis fibrinoide, que afecta a las arteriolas, junto con trombosis e infarto. Con frecuencia, estos pacientes fallecen debido a insuficiencia renal, dando cuenta de aproximadamente la mitad de las muertes de pacientes con ES. No se observan cambios glomerulares específicos.

Corazón. Se produce fibrosis miocárdica en placas junto con engrosamiento de las arteriolas intramiocárdicas en un tercio de los pacientes; puede estar causada por una lesión microvascular y por la isquemia resultante (el denominado Raynaud cardíaco). Debido a los cambios en el pulmón, son frecuentes la hipertrofia ventricular derecha y la insuficiencia pulmonar (*cor pulmonale*).

Curso clínico

La ES afecta a las mujeres con una frecuencia tres veces superior que a los hombres, con una incidencia máxima a los 50-60 años de edad. Hay una superposición sustancial en la presentación entre la ES y la AR, el LES y la dermatomiositis (v. más adelante); la característica distintiva de la ES es una llamativa afectación cutánea. En casi todos los pacientes se desarrolla un fenómeno de Raynaud, trastorno vascular caracterizado por vasoespasmo reversible de las arterias. Típicamente, las manos se vuelven blancas con la exposición al frío, lo que refleja el vasoespasmo, seguido de un color azul cuando sobreviene isquemia y cianosis. Por último, el color cambia a rojo cuando se produce una vasodilatación reactiva. La collagenación progresiva de la piel determina la atrofia de las manos, con aumento de la rigidez y, a la larga, inmovilización completa de las articulaciones. La dificultad en la deglución es consecuencia de la fibrosis esofágica y de la hipomotilidad resultante. A la larga, la destrucción de la pared esofágica produce atonía y dilatación. Puede aparecer malabsorción si la atrofia y fibrosis de la submucosa y de la muscular afectan al intestino delgado. La disnea y la tos crónica reflejan los cambios pulmonares; cuando la afectación pulmonar es avanzada, puede producirse hipertensión pulmonar secundaria, lo que lleva a insuficiencia cardíaca derecha. Con frecuencia, es acusado el deterioro funcional renal secundario tanto a la progresión de la ES como a la hipertensión maligna concomitante.

El curso de la ES difusa es difícil de predecir. En la mayoría de los pacientes, la enfermedad sigue un curso firme, lento y en declive durante muchos años, aunque, en ausencia de afectación renal, la esperanza de vida puede ser normal. La tasa global de supervivencia a 10 años varía del 35 al 70%. Las probabilidades de supervivencia son significativamente mejores en los pacientes con esclerodermia localizada que en los que presentan enfermedad difusa progresiva. La esclerodermia limitada, o síndrome CREST, a menudo tiene un fenómeno de Raynaud como característica de presentación. Se asocia a una afectación cutánea limitada a los dedos y a la cara, y estas dos características pueden estar presentes durante décadas antes de que aparezcan lesiones viscerales.

RESUMEN

Esclerosis sistémica

- La ES (comúnmente denominada esclerodermia) se caracteriza por fibrosis progresiva que afecta a la piel, al tubo digestivo y a otros tejidos.

- La fibrosis puede ser el resultado de la activación de fibroblastos por citocinas producidas por los linfocitos T, pero se desconoce qué desencadena las respuestas de los linfocitos T.
- La lesión endotelial y la enfermedad microvascular son frecuentes en las lesiones de la ES y quizá provoquen isquemia crónica, pero no se conoce la patogenia de la lesión vascular.

Miopatías inflamatorias

Las miopatías inflamatorias componen un grupo heterogéneo de enfermedades infrecuentes caracterizadas por lesión e inflamación musculares de mediación inmunitaria. En función de las características clínicas, morfológicas e inmunológicas, se han descrito tres trastornos —polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión—. Se describen en el capítulo 21.

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

El término *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* hace referencia a un espectro de procesos patológicos en pacientes que, clínicamente, manifiestan varias características sugestivas de LES, polimiositis y ES; tienen también concentraciones elevadas de anticuerpos contra un antígeno RNP denominado U1RNP. Otras dos características de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo son la baja frecuencia de nefropatía y una respuesta extraordinariamente buena a los corticosteroides, lo que sugiere un pronóstico favorable a largo plazo.

La enfermedad mixta del tejido conjuntivo puede manifestarse como artritis, tumefacción de las manos, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, miositis, leucopenia y anemia, fiebre, linfadenopatía y/o hipergammaglobulinemia. Debido a estas características superpuestas, no está del todo claro si la enfermedad mixta del tejido conjuntivo constituye una entidad distinta o si representa unos subgrupos heterogéneos de LES, ES y polimiositis; la mayoría de los autores no la consideran un trastorno específico.

Panarteritis nudosa y otras vasculitis

La panarteritis nudosa pertenece a un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación necrosante de las paredes de los vasos sanguíneos, muy probablemente de patogenia inmunitaria. El término general *vasculitis necrosante no infecciosa* diferencia estas afecciones de las atribuibles a una infección vascular directa (p. ej., un absceso) y sirve para subrayar que cualquier tipo de vaso puede estar afectado —arterias, arteriolas, venas o capilares—. En el capítulo 9 se presentan una clasificación y una descripción detalladas.

Enfermedad relacionada con la IgG4

La enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4) es una afección fibroinflamatoria que ha sido descrita recientemente y que se caracteriza por la tendencia a formar lesiones tumorales en varios órganos. A menudo, aunque no siempre, este trastorno se asocia a la elevación de las concentraciones séricas de IgG4, pero el aumento del número de células plasmáticas productoras de IgG4 (o un incremento de la relación entre IgG4 e IgG total) en los tejidos es una condición *sine qua non*

de este trastorno. Aunque se ha definido hace poco tiempo, cuando se identificaron las manifestaciones extrapancreáticas en pacientes con pancreatitis autoinmunitaria, la ER-IgG4 se ha descrito prácticamente en todos los sistemas de órganos: vías biliares, glándulas salivales, tejidos periorbitarios, riñones, pulmones, ganglios linfáticos, meninges, aorta, mama, próstata, tiroides, pericardio y piel. Las características histopatológicas indican semejanzas muy llamativas entre los distintos órganos, con independencia de la localización de la enfermedad: infiltrado mixto de células linfoides (linfocitos T, linfocitos B y células plasmáticas), fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y eosinofilia tisular leve o moderada. Normalmente, los linfocitos B se organizan en centros germinales, pero los linfocitos T —el tipo de célula predominante— se distribuyen difusamente por toda la lesión. La relación entre células plasmáticas portadoras de IgG4 y de IgG (determinada por inmunohistoquímica semicuantitativa) suele ser igual o mayor del 50%.

Muchas de las afecciones médicas de las que en el pasado se creía que estaban limitadas a un solo órgano, actualmente, se adscriben al espectro de ER-IgG4: el síndrome de Mikulicz (aumento de tamaño y fibrosis de las glándulas salivales y lagrimales), la tiroiditis de Riedel, la fibrosis retroperitoneal idiopática, la pancreatitis autoinmunitaria y los seudotumores inflamatorios de la órbita, los pulmones y los riñones, por nombrar solo algunas de ellas.

La función de la IgG4 en la patogenia de esta afección sigue siendo desconocida, pero que la participación de los linfocitos B se considere clave se basa en los primeros estudios en los que se demostró el beneficio clínico de la depleción de linfocitos B utilizando fármacos antilinfocitos como el rituximab. Tampoco se sabe si la enfermedad es verdaderamente de carácter autoinmunitario y no se han identificado autoantígenos.

RECHAZO DE TRASPLANTES

El principal obstáculo al trasplante de órganos de un individuo a otro de la misma especie (denominados aloinjertos) es un rechazo inmunológico del tejido trasplantado. El rechazo es un fenómeno complejo en el que están implicadas reacciones de hipersensibilidad mediadas por células y anticuerpos que destruyen el injerto. La clave para un trasplante satisfactorio ha sido el desarrollo de tratamientos para prevenir o minimizar el rechazo. Más adelante describimos cómo los injertos son reconocidos como extraños y la forma en que son rechazados.

Reconocimiento inmunitario de los aloinjertos

El rechazo de los aloinjertos es una respuesta a las moléculas del CPH, que son tan polimorfas que no hay dos individuos en una población no endogámica que tengan la probabilidad de expresar exactamente el mismo conjunto de moléculas del CPH (excepto los gemelos idénticos). Hay dos mecanismos principales por los que el sistema inmunitario del huésped reconoce y responde a las moléculas del CPH en el injerto (fig. 4-23):

- **Reconocimiento directo.** Los linfocitos T del huésped reconocen directamente las moléculas del CPH alogénicas (extrañas) que se expresan en las células del injerto. El reconocimiento directo del CPH extraño parece violar la regla de la restricción del CPH, que dice que en cada individuo todos los linfocitos T son educados para reconocer antígenos extraños mostrados solo por las moléculas del CPH de dicho individuo. Se sugiere que

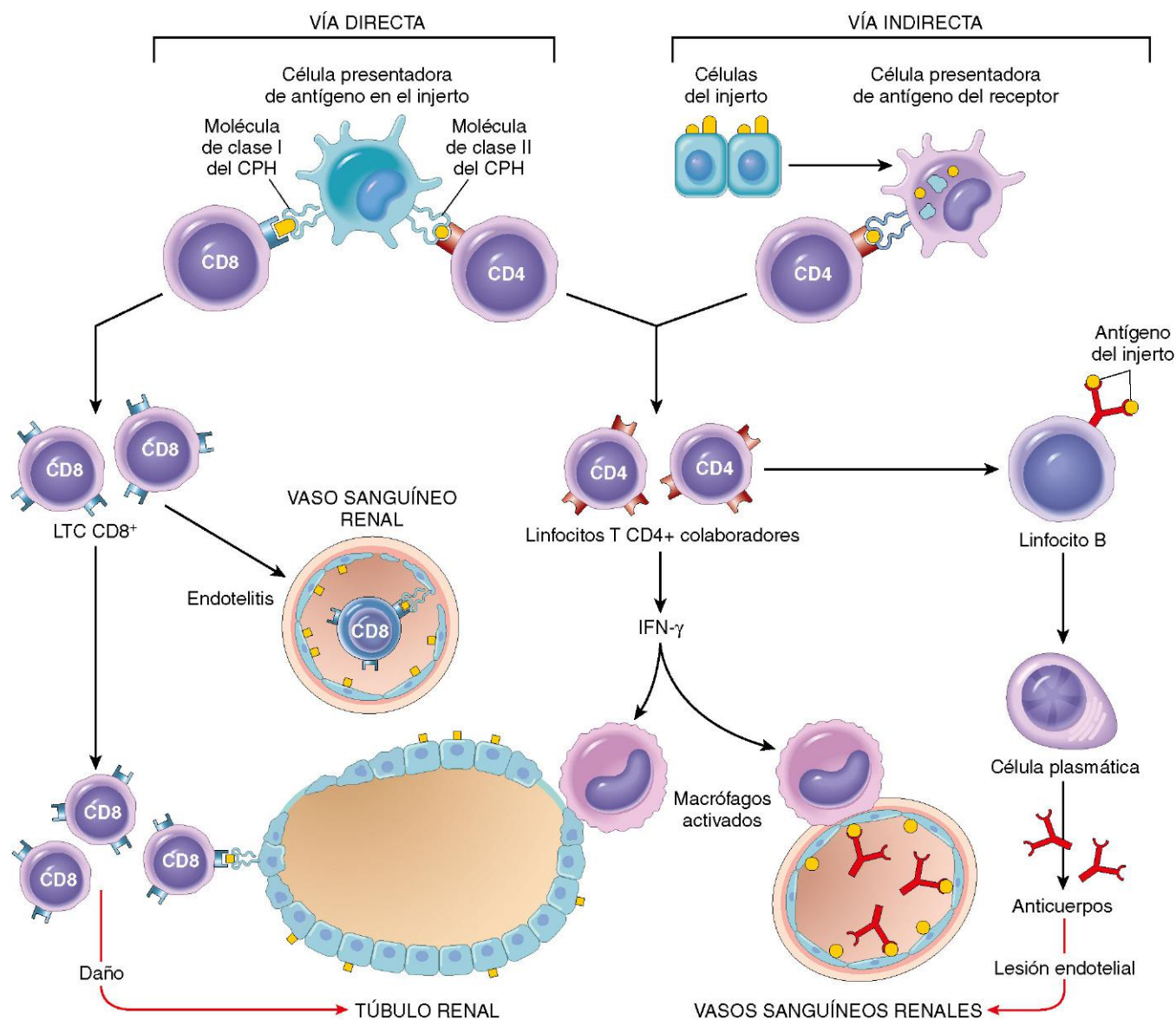


Figura 4-23 Reconocimiento y rechazo de aloinjertos. En la vía directa, los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos y CD4⁺ colaboradores reconocen los antígenos del donante de clases I y II del CPH de las células presentadoras de antígeno (CPA) del injerto (junto con los factores coestimuladores [no se muestran]), respectivamente. Los linfocitos CD4⁺ proliferan y producen citocinas (p. ej., IFN- γ), que inducen daño tisular mediante una reacción local de hipersensibilidad de tipo diferido. Los linfocitos T CD8⁺ que responden a los antígenos del injerto se diferencian en LTC, que matan las células del injerto. En la vía indirecta, las CPA del huésped presentan los antígenos del injerto y activan los linfocitos T CD4⁺, que dañan el injerto mediante una reacción de hipersensibilidad local de tipo diferido y estimulan los linfocitos B para producir anticuerpos. CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN- γ , interferón γ ; LTC, linfocitos T citotóxicos.

las moléculas del CPH alogénicas (con cualquier péptido unido) remedan estructuralmente el CPH propio y el péptido extraño y, por tanto, el reconocimiento directo del CPH alogénico es esencialmente una reacción inmunológica cruzada. Al expresar las CD del injerto concentraciones elevadas de CPH e importantes moléculas coestimuladoras, las CPA son más probables en el reconocimiento directo. La consecuencia más importante del reconocimiento directo es la activación de los linfocitos T CD8⁺ del huésped que reconocen las moléculas del CPH de clase I (HLA-A, HLA-B) en el injerto y se diferencian en LTC, que destruyen las células del injerto. Los linfocitos CD4⁺ colaboradores del huésped proliferan y producen citocinas por el reconocimiento de moléculas CPH de clase II del donante (HLA-D) dirigiendo la respuesta inflamatoria.

- **Reconocimiento indirecto.** En esta vía, los linfocitos T CD4⁺ del huésped reconocen las moléculas de CPH del donante después de que sean captadas, procesadas y presentadas por las CPA propias del huésped. Esta secuencia es similar a la del procesamiento fisiológico y de la presentación de otros antígenos extraños (p. ej., microbianos). Los linfocitos T CD4⁺ activados reconocen las CPA que muestran los antígenos del injerto y segregan citocinas, que inducen inflamación y dañan el injerto. La vía indirecta también está implicada en la producción de anticuerpos frente a los aloantígenos del injerto. Si esos antígenos son proteínas, son captados por los linfocitos B del huésped y los péptidos se presentan ante los linfocitos T colaboradores, que estimulan, a continuación, las respuestas de anticuerpos.

Mecanismos efectores del rechazo de injertos

Tanto los linfocitos T como los anticuerpos que reaccionan con el injerto se relacionan con el rechazo de la mayoría de los aloinjertos de órganos sólidos (v. fig. 4-23).

Rechazo mediado por linfocitos T

Las LTC destruyen las células del tejido injertado y causan la muerte de las células parenquimatosas y, lo que quizás es más importante, de las células endoteliales (lo que da lugar a trombosis e isquemia en el injerto). Los linfocitos T CD4+ secretores de citocinas desencadenan reacciones inflamatorias de DTH, con aumento de la acumulación local de células mononucleares (linfocitos y macrófagos). Los macrófagos activados pueden lesionar las células y los vasos del injerto. La lesión microvascular da lugar también a isquemia tisular, que contribuye a la destrucción del injerto.

Rechazo mediado por anticuerpos

Aunque los linfocitos T tienen una importancia trascendental en el rechazo del aloinjerto, los anticuerpos también median en algunas formas de rechazo. Los aloanticuerpos frente a las moléculas del CPH del injerto y otros aloantígenos se unen al endotelio del injerto y provocan una lesión vascular mediada por la activación del complemento y el reclutamiento de leucocitos. La trombosis aparece superpuesta al daño y a la disfunción en el endotelio consiguientes, y añade el daño isquémico a la lesión.

El *rechazo hiperagudo* es una forma especial de rechazo que se produce cuando hay *anticuerpos preformados contra el donante* en la circulación del huésped antes del trasplante. Puede producirse en mujeres multiparas que tienen anticuerpos anti-HLA contra los antígenos paternos encontrados durante el embarazo o en individuos expuestos a HLA extraños (en las plaquetas o leucocitos) procedentes de transfusiones de sangre previas. En este contexto, el trasplante da lugar a un rechazo inmediato (en minutos a horas) porque los anticuerpos circulantes se unen rápidamente al endotelio del órgano injertado con la posterior

activación del complemento y con trombosis vascular. Con la práctica actual de someter a cribado a los receptores potenciales en busca de anticuerpos anti-HLA preformados y las pruebas cruzadas (analizar los receptores para detectar la presencia de anticuerpos dirigidos contra los linfocitos de un donante específico), el rechazo agudo se produce en menos del 0,4% de los trasplantes.

MORFOLOGÍA

En función de la evolución en el tiempo y de la morfología de las reacciones de los rechazos, estos se clasifican en hiperagudos, agudos y crónicos (fig. 4-24). Esta división es útil para comprender el mecanismo del rechazo, ya que cada patrón se debe a un tipo diferente de reacción inmunitaria dominante. La morfología de esos patrones se describe en el contexto de los trasplantes renales, si bien se encuentran modificaciones parecidas en otros trasplantes de órganos vascularizados.

Rechazo hiperagudo

El rechazo hiperagudo se produce desde pocos minutos hasta horas después del trasplante en un huésped presensibilizado y suele ser reconocido por el cirujano inmediatamente después de haber completado la anastomosis vascular. En contraste con un injerto renal no rechazado, que retoma un color rosado normal y la turgencia tisular y que excreta orina con prontitud, un riñón con rechazo hiperagudo se vuelve rápidamente cianótico, moteado y flácido, y puede excretar solo unas pocas gotas de líquido sanguinolento. La histología se caracteriza por arteritis y arteriolitis aguda, trombosis vascular y necrosis isquémica generalizadas, fenómenos todos ellos resultantes de la unión de anticuerpos preformados al endotelio del injerto. La práctica totalidad de las arteriolas y arterias exhiben necrosis fibrinoide aguda de las paredes, con estrechamiento u oclusión completa de las luces por la fibrina precipitada y restos celulares (fig. 4-24, A).

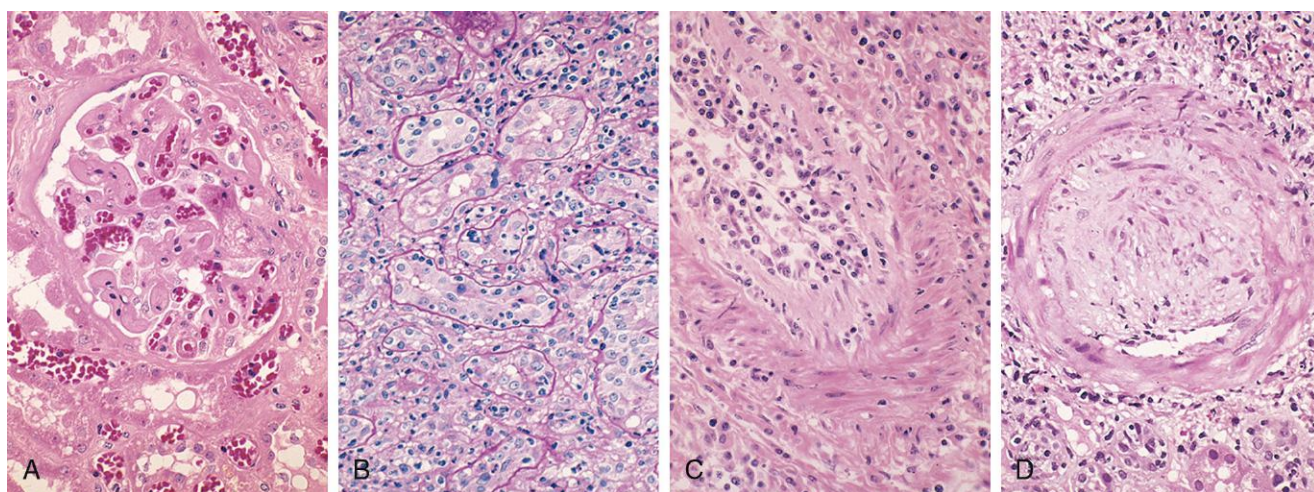


Figura 4-24 Patrones morfológicos del rechazo del injerto. **A.** Rechazo hiperagudo de un aloinjerto renal asociado a daño endotelial y trombos en un glomérulo. **B.** Rechazo celular agudo de un aloinjerto renal con células inflamatorias en el intersticio y entre las células epiteliales de los túbulos. **C.** Rechazo humoral agudo de un aloinjerto renal (vasculitis del rechazo) con proliferación de células inflamatorias y musculares lisas en la íntima. **D.** Rechazo crónico en un aloinjerto renal con arteriosclerosis en el injerto. La luz arterial ha sido sustituida por la acumulación de células musculares lisas y por tejido conjuntivo en la íntima.

(A-D, por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)

Rechazo agudo

El rechazo agudo se produce de días a semanas después del trasplante en un huésped no inmunodeprimido o puede aparecer meses e incluso años después, aun en presencia de una inmunodepresión adecuada. El rechazo agudo está causado por mecanismos inmunitarios celulares y humorales, y en un paciente puede predominar uno u otro mecanismo. Histológicamente, el rechazo celular está marcado por un infiltrado intersticial de células mononucleares con edema y lesión parenquimatosa asociados, mientras que el rechazo humoral se acompaña de vasculitis.

El **rechazo celular agudo** se observa muy frecuentemente en los primeros meses después del trasplante y, típicamente, se acompaña de signos clínicos de insuficiencia renal. Histológicamente, suele haber infiltración intersticial extensa por linfocitos T CD4+ y CD8+, con edema y ligera hemorragia intersticial (fig. 4-24, B). Los capilares glomerulares y peritubulares contienen gran cantidad de células mononucleares, que pueden infiltrar también los túbulos y causar necrosis tubular focal. Además de la lesión tubular, los linfocitos T CD8+ pueden lesionar también el endotelio y causar endotelitis. La ciclosporina (agente inmunosupresor ampliamente utilizado) es también nefrotóxica y causa los denominados depósitos hialinos arteriolares. La biopsia renal se utiliza para distinguir el rechazo de la toxicidad medicamentosa. Es importante el reconocimiento preciso del rechazo celular, porque, en ausencia de arteritis acompañante, los pacientes responden con prontitud a un aumento del tratamiento inmunosupresor.

El **rechazo humoral agudo** (vasculitis de rechazo), causado por anticuerpos antidonante, puede darse también en el rechazo agudo del injerto. Las lesiones histológicas pueden adoptar la forma de vasculitis necrosante con necrosis de las células endoteliales, infiltrado neutrófilo, depósito de anticuerpos, complemento y fibrina, y trombosis. Tales lesiones pueden asociarse a necrosis isquémica del parénquima renal. En muchos casos, la vasculitis es menos aguda y se caracteriza por un acusado engrosamiento de la íntima por proliferación de fibroblastos, miocitos y macrofagos espumosos (fig. 4-24, C). El estrechamiento resultante de las arteriolas puede causar infarto o atrofia cortical renal. Las lesiones vasculares proliferativas remedian el engrosamiento arterioesclerótico y se cree que están causadas por citocinas que estimulan la proliferación de las células musculares lisas del vaso. El depósito local de los productos de degradación del complemento (en concreto, C4d) se usa para detectar el rechazo mediado por anticuerpos de los aloinjertos renales.

Rechazo crónico

Los pacientes con rechazo crónico suelen acudir tarde después del trasplante (meses o años) con una elevación progresiva de las concentraciones séricas de creatinina (índice de disfunción renal) durante un período de 4-6 meses. El rechazo crónico está dominado por cambios vasculares, fibrosis intersticial y pérdida del parénquima renal; habitualmente solo hay infiltrados parenquimatosos celulares escasos o incluso no los hay. Los cambios vasculares se producen predominantemente en las arterias y arteriolas, que presentan una proliferación de células musculares lisas en la íntima y síntesis de matriz extracelular (fig. 4-24, D). Estas lesiones comprometen, en último término, la perfusión vascular y dan lugar a isquemia renal, que se manifiesta por pérdida o hialinización de los glomérulos, fibrosis intersticial y atrofia tubular. La lesión vascular puede estar causada por citocinas liberadas por linfocitos T activadas, que actúan sobre las células de la pared vascular, y puede ser el estadio terminal de la arteritis proliferativa descrita anteriormente.

RESUMEN**Reconocimiento y rechazo de los trasplantes de órganos (aloinjertos)**

- La respuesta de rechazo del injerto es iniciada, principalmente, por los linfocitos T del huésped que reconocen los antígenos HLA extraños del injerto, ya sea de forma directa (en las CPA en el injerto) o indirecta (después de la captación y de la presentación por las CPA del huésped).
- Tipos y mecanismos de rechazo:
 - **Rechazo hiperagudo:** los anticuerpos antidonante preformados se unen al endotelio del injerto inmediatamente después del trasplante, lo que produce trombosis, daño isquémico y rápida insuficiencia del injerto.
 - **Rechazo celular agudo:** los linfocitos T destruyen el parénquima del injerto (y los vasos) por citotoxicidad y reacciones inflamatorias.
 - **Rechazo humoral agudo:** los anticuerpos dañan la vasculatura del injerto.
 - **Rechazo crónico:** dominado por arterioesclerosis, este tipo está causado probablemente por reacción de linfocitos T y secreción de citocinas que inducen proliferación de las células musculares lisas vasculares, asociada a fibrosis parenquimatosa.

Métodos para mejorar la supervivencia del injerto

Dado que las moléculas HLA son las principales dianas en el rechazo de los trasplantes, un mejor emparejamiento del donante y del receptor mejora la supervivencia del injerto. Los beneficios del emparejamiento HLA son los más espectaculares que se han conseguido en los trasplantes renales realizados entre miembros familiares con donante vivo, y la supervivencia mejora al aumentar el número de locus emparejados. Sin embargo, y dado que han mejorado los medicamentos inmunosupresores, ni siquiera se intenta el emparejamiento HLA en algunas situaciones, como en el trasplante de corazón, pulmón e hígado; en estos casos, con frecuencia, el receptor requiere un trasplante de modo urgente y otras consideraciones, como la compatibilidad anatómica (tamaño), son de mayor importancia práctica.

La inmunodepresión del receptor es una necesidad práctica en todos los trasplantes de órganos, a excepción del caso de gemelos idénticos. En la actualidad, se utilizan fármacos como la ciclosporina y el relacionado FK506, micofenolato de mofetilo (MMF), la rapamicina, la azatioprina, corticoesteroides, globulinas antilinfocíticas y anticuerpos monoclonales (p. ej., anti-CD3 monoclonal). La ciclosporina y FK506 suprimen la inmunidad mediada por los linfocitos T al inhibir la transcripción de los genes de citocinas, en particular el gen para la IL-2. Aunque la inmunodepresión ha hecho factible el trasplante de muchos órganos, aún hay un precio que pagar. La inmunodepresión global provoca una mayor susceptibilidad a las infecciones oportunistas por hongos, virus y de otros tipos. Estos pacientes se hallan también en situación de mayor riesgo de desarrollar linfomas inducidos por el VEB, carcinomas epidermoides inducidos por el virus del papiloma humano y sarcoma de Kaposi (SK). Para salvar los efectos indeseables de la inmunodepresión se dedica un gran esfuerzo a inducir la tolerancia específica del donante en los linfocitos T del huésped. Una estrategia que se está persiguiendo es prevenir que los linfocitos T reciban señales coestimuladoras a partir de las CD del donante durante la fase inicial de la sensibilización.

Puede conseguirse administrando fármacos que interrumpan la interacción entre las moléculas B7 en las CD del injerto y los receptores CD28 en las células huésped. Se interrumpe así la segunda señal para la activación de linfocitos T y o bien se induce la apoptosis, o bien se hace que los linfocitos T no respondan funcionalmente. Los avances en el tratamiento inmunosupresor han permitido mejorar la supervivencia de los injertos y el rechazo agudo cada día es menos motivo de preocupación, en particular en los injertos de riñón y corazón. El rechazo crónico sigue siendo un problema grave, en especial porque responde mucho peor que el rechazo agudo a los fármacos inmunosupresores existentes.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante de células madre hematopoyéticas (CMH) se utiliza como tratamiento de procesos malignos hematopoyéticos y algunos no hematopoyéticos, anemias aplásicas y determinados trastornos hereditarios, especialmente estados de inmunodeficiencia y formas graves de talasemia. En el pasado, las CMH se obtenían únicamente de médula ósea de donante, pero ahora se obtienen cada vez más de sangre periférica después de su movilización utilizando factores de crecimiento hematopoyéticos o de sangre de cordón umbilical de recién nacido, una fuente fácilmente accesible y rica en CMH. El receptor recibe quimioterapia y/o radioterapia para destruir las células malignas (p. ej., en la leucemia) y para crear un lecho para el injerto. Después, se infunden las CMH en la sangre periférica, desde donde se alojarán en los nichos de la médula ósea. El rechazo de los trasplantes alogénicos de CMH parece estar mediado por alguna combinación de linfocitos T y NK del huésped que son resistentes a la radioterapia y a la quimioterapia. Dos problemas graves complican esta forma de trasplante: la enfermedad del injerto contra huésped y la inmunodeficiencia.

Enfermedad del injerto contra huésped (EICH). Se produce cuando los linfocitos T (o sus precursores) inmunitariamente competentes son trasplantados a receptores que presentan cierto grado de inmunodepresión. Aunque la EICH es más frecuente en los trasplantes alogénicos de CMH (que normalmente implican desequilibrios de histocompatibilidad menores entre donante y receptor), también puede producirse después del trasplante de órganos sólidos ricos en células linfoides (p. ej., hígado) o tras la transfusión de sangre no irradiada. Al recibir CMH alogénicas, el huésped inmunodeprimido no puede rechazar el injerto, pero los linfocitos T presentes en el injerto de donante perciben el tejido del receptor como «extraño» y reaccionan contra él. De esta forma, se activan los linfocitos T tanto CD4+ como CD8+ y provoca, finalmente, la inflamación y la muerte de las células del huésped.

- La *EICH aguda* (que se produce de días a semanas después del trasplante) causa necrosis de las células epiteliales en los tres órganos diana principales: hígado, piel e intestino. La destrucción de las vías biliares pequeñas da lugar a ictericia, y las úlceras de la mucosa intestinal provocan diarrea sanginolenta. La afectación cutánea se manifiesta por un exantema generalizado.
- La *EICH crónica* puede seguir al síndrome agudo o producirse de forma insidiosa. En estos pacientes aparecen lesiones cutáneas que son similares a las de la ES (descrita antes) y manifestaciones parecidas a las de otros trastornos autoinmunitarios.

La EICH es una complicación potencialmente mortal que puede minimizarse, pero no eliminarse, por el emparejamiento HLA. Como otra solución potencial, se pueden agotar los linfocitos T del donante antes de proceder al trasplante medular. Se ha demostrado que este protocolo es un arma de doble filo: el riesgo

de EICH se reduce, pero la incidencia de fracaso del injerto y la recidiva de leucemia aumentan. Parece que los linfocitos T multifuncionales no solo median en la EICH, sino que también son requeridas para un injerto eficiente de las CMH trasplantadas y para la eliminación de las células leucémicas (el denominado efecto injerto contra leucemia).

Inmunodeficiencias. A menudo son prolongadas en los receptores de trasplantes de CMH. Entre las muchas razones que causan este deterioro se encuentra la reconstitución lenta del sistema inmunitario adaptativo del receptor, que es destruido o suprimido para permitir que el injerto prenda, y que requiere muchos meses para su recuperación. Durante este período vulnerable, los receptores pueden presentar varias infecciones, principalmente víricas, como las producidas por citomegalovirus (CMV) y el VEB.

ENFERMEDADES DE DEFICIENCIA INMUNITARIA

Las inmunodeficiencias pueden estar causadas por defectos hereditarios que afectan al desarrollo del sistema inmunitario o ser consecuencia de efectos secundarios de otras enfermedades (p. ej., infección, desnutrición, envejecimiento, inmunodepresión, autoinmunidad o quimioterapia). *Clínicamente, los pacientes con inmunodeficiencia manifiestan una mayor susceptibilidad a las infecciones, así como a ciertas formas de cáncer.* El tipo de infecciones en un paciente dado depende, en gran medida, del componente del sistema inmunitario afectado. Habitualmente, los pacientes con defectos de inmunoglobulinas, complemento o células fagocíticas padecen infecciones de repetición por bacterias piógenas, mientras que los que tienen defectos en la inmunidad celular son propensos a presentar infecciones causadas por virus, hongos y bacterias intracelulares. Describimos, a continuación, algunas de las inmunodeficiencias primarias (congénitas) más importantes, seguido de una descripción detallada del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), el ejemplo más devastador de inmunodeficiencia secundaria (adquirida).

Inmunodeficiencias primarias (congénitas)

Los estados de inmunodeficiencia primaria son, afortunadamente, infrecuentes, pero han contribuido en gran medida a nuestra comprensión del desarrollo y de la función del sistema inmunitario. La mayoría de las enfermedades de deficiencia inmunitaria primaria están determinadas genéticamente y afectan a los mecanismos de defensa del huésped de la inmunidad adaptativa (es decir, humoral o celular) o innata, entre los que se encuentran proteínas del complemento y células como fagocitos y NK. Con frecuencia, los defectos en la inmunidad adaptativa se subclasifican en función del componente principal afectado (es decir, linfocitos B o T, o ambos); sin embargo, debido a las interacciones entre los linfocitos T y B, estas distinciones no son claras. Por ejemplo, los defectos en los linfocitos T a menudo llevan a un trastorno en la síntesis de anticuerpos y, por tanto, deficiencias aisladas de los linfocitos T pueden ser indistinguibles de las combinadas de linfocitos T y B. La mayoría de las inmunodeficiencias primarias llegan a la atención médica en las primeras etapas de la vida (entre los 6 meses y los 2 años de edad), generalmente porque los niños afectados pueden presentar infecciones de repetición. Uno de los logros más impresionantes de la biología molecular moderna ha sido la identificación de la base genética de muchas inmunodeficiencias primarias (fig. 4-25), con la que se han establecido las bases para la futura terapia de sustitución génica.

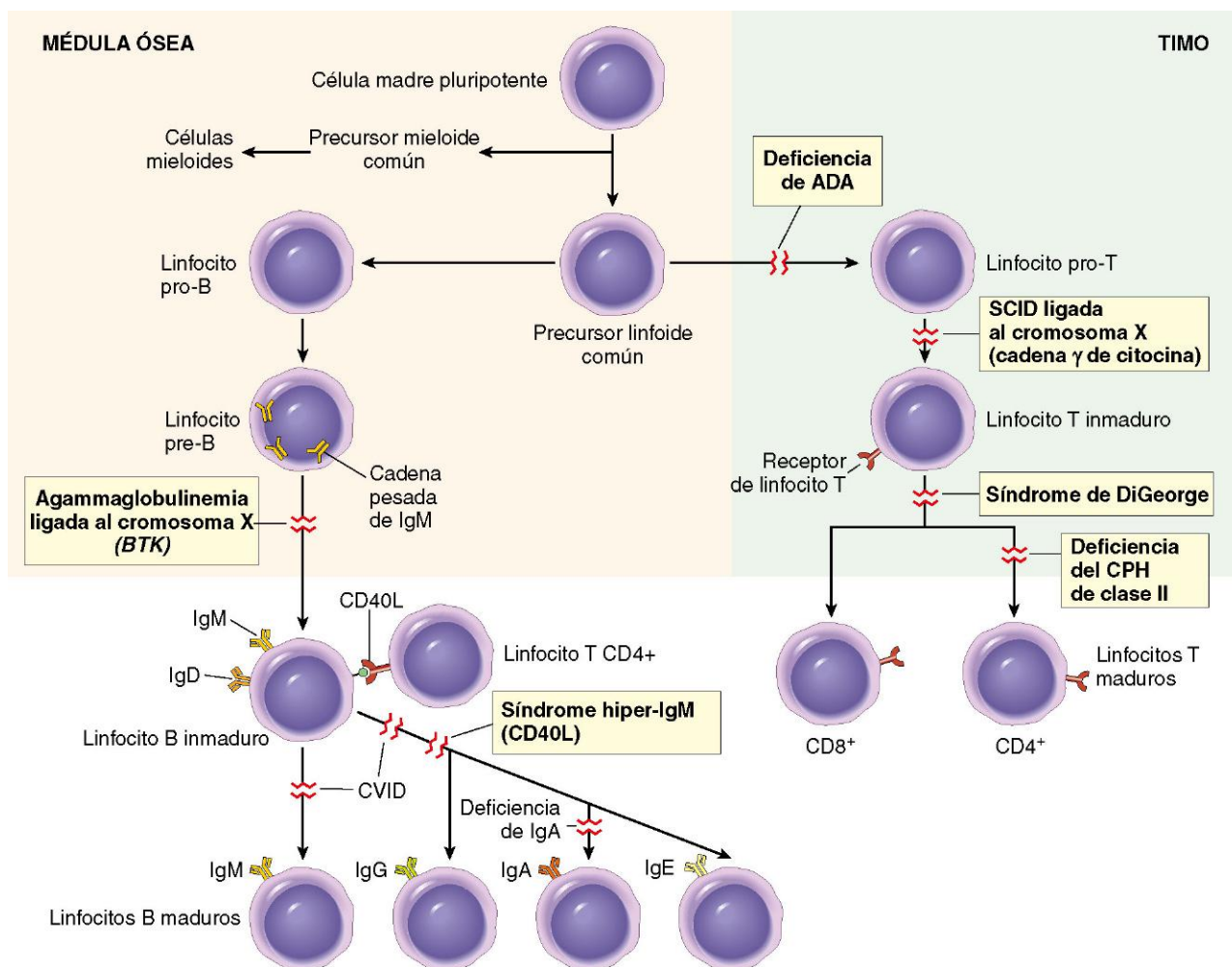


Figura 4-25 Inmunodeficiencias primarias. Desarrollo linfocítico y sitios de bloqueo en las enfermedades por inmunodeficiencia primaria. Los genes afectados están indicados entre paréntesis en algunos de los trastornos. ADA, adenosina desaminasa; CD40L, ligando CD40 (conocido también como CD154); CPH, complejo principal de histocompatibilidad; Ig, inmunoglobulina; CVID, inmunodeficiencia variable común; SCID, inmunodeficiencia combinada grave.

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton)

La agammaglobulinemia ligada a X (ALX), o enfermedad de Bruton, se caracteriza por el fracaso de los linfocitos pre-B para diferenciarse en linfocitos B; en consecuencia, y como implica su nombre, se produce una ausencia de gammaglobulina en la sangre. Se produce con una frecuencia de aproximadamente 1 caso por cada 100.000 lactantes del sexo masculino. Durante la maduración normal de los linfocitos B, tienen lugar el reordenamiento, primero, de los genes de la cadena pesada de la IgG y, después, el de las cadenas ligeras. En cada etapa se reciben señales de los componentes expresados del receptor de antígenos que accionan la maduración hasta el siguiente estadio; estas señales actúan como controles de calidad, para asegurar que se están produciendo las proteínas receptoras correctas. En la ALX, la maduración de los linfocitos B se detiene después del reordenamiento inicial de los genes de las cadenas pesadas, debido a mutaciones en una tirosina-cinasa que se asocia al receptor de las células pre-B y se halla implicado en la transducción de señales de las células pre-B. Esta cinasa recibe la denominación de tirosina-cinasa Bruton o tirosina-cinasa de los linfocitos B (BTK). Cuando no es funcional, el receptor de las células pre-B no puede señalar a las células que continúen la vía de la maduración. En consecuencia, no se

producen cadenas ligeras de inmunoglobulina, y la molécula de inmunoglobulina completa que contiene cadenas pesadas y ligeras no puede ser ensamblada y transportada a la membrana celular, aunque se pueden encontrar cadenas pesadas libres en el citoplasma. Dado que el gen *BTK* se encuentra en el cromosoma X, el trastorno se observa en hombres.

Clásicamente, esta enfermedad se caracteriza por:

- Ausencia o disminución importante de linfocitos B en la circulación, con reducción de las concentraciones séricas de todas las clases de inmunoglobulinas. Las células pre-B en la médula ósea pueden ser normales o reducidas
- Centros germinales poco desarrollados o rudimentarios en los tejidos linfoides periféricos, incluidos los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, el apéndice y las amígdalas
- Ausencia de células plasmáticas en todo el organismo
- Respuestas mediadas por linfocitos T normales

La ALX no es evidente hasta que los lactantes afectados alcanzan una edad aproximada de 6 meses, cuando se agotan los anticuerpos maternos recibidos por vía transplacentaria. En la mayoría de los casos, las infecciones bacterianas de repetición, como la faringitis aguda y crónica, la sinusitis, la otitis media, la bronquitis y la neumonía, sugieren un defecto inmunitario de base. Habitualmente, los organismos causales son los

patógenos bacterianos eliminados por la opsonización mediada por anticuerpos y la fagocitosis (p. ej., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o *Staphylococcus aureus*). Dado que los anticuerpos son importantes para neutralizar los virus, estos pacientes tienden a padecer ciertas infecciones víricas, especialmente las causadas por enterovirus. De modo similar, *Giardia lamblia*, protozoo intestinal neutralizado generalmente por la IgA secretora, no puede ser eliminado de modo eficiente y causa infecciones persistentes. Afortunadamente, el tratamiento de remplazamiento con inmunoglobulina intravenosa procedente de suero humano permite que la mayoría de los pacientes combatan de modo adecuado las infecciones bacterianas. Los pacientes con ALX eliminan la mayoría de las infecciones víricas, fúngicas y protozoarias porque su inmunidad mediada por los linfocitos T está intacta. Por razones poco claras, las enfermedades autoinmunitarias (como la AR y la dermatomiositis) se dan en hasta el 20% de los pacientes con esta enfermedad.

Inmunodeficiencia variable común

Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por hipogammaglobulinemia, alteración de las respuestas de anticuerpos a la infección (o vacunación) y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. Las manifestaciones clínicas recuerdan superficialmente a las de la ALX, pero en la inmunodeficiencia variable común los dos sexos se ven afectados por igual y los síntomas comienzan mucho más tarde, en la segunda o tercera década de la vida. El diagnóstico suele ser de exclusión (después de haber descartado otras causas de inmunodeficiencia). Se calcula una prevalencia de esta enfermedad en torno a 1 caso por cada 50.000 habitantes. Aunque la mayoría de los pacientes tienen cifras normales de linfocitos B maduros, las células plasmáticas están ausentes, lo que sugiere un bloqueo en la diferenciación de los linfocitos B estimulado por antígenos. La defectuosa producción de anticuerpos se ha atribuido a defectos intrínsecos de los linfocitos B, a una colaboración deficiente de los linfocitos T o a una excesiva actividad supresora de los linfocitos T, según los autores. Paradójicamente, estos pacientes son propensos a padecer varios trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica o pernicioso), así como tumores linfoides. La base de la deficiencia de inmunoglobulina es variable (de aquí el nombre). Algunos afectados tienen mutaciones en los receptores de linfocitos B para ciertos factores de crecimiento, o en moléculas implicadas en las interacciones de los linfocitos T y B. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se conoce la base genética.

Déficit aislado de IgA

La más frecuente de todas las enfermedades de inmunodeficiencia primaria, la deficiencia de IgA, afecta aproximadamente a 1 de cada 700 individuos blancos. Recuérdese que la IgA es la principal inmunoglobulina en las secreciones mucosas y se halla, por tanto, implicada en la defensa de las vías respiratorias y del tubo digestivo. Aunque la mayoría de los individuos con esta afección están asintomáticos, la debilidad de las defensas de las mucosas predispone a los pacientes a presentar infecciones sinopulmonares de repetición y a la diarrea. Hay también una asociación significativa (pero inexplicada) con las enfermedades autoinmunitarias. La patogenia de la deficiencia de IgA parece implicar un bloqueo en la diferenciación terminal de los linfocitos B secretores de IgA a células plasmáticas; las subclases IgM e IgG de anticuerpos se hallan presentes en concentraciones normales o elevadas. Se desconoce la base molecular de este defecto.

Síndrome hiper-IgM

En una respuesta inmunitaria normal a antígenos proteicos, se producen, primero, anticuerpos IgM y, a continuación, la

elaboración secuencial de anticuerpos IgG, IgA e IgE. Tal como se describió antes en este capítulo, la aparición ordenada de diferentes tipos de anticuerpos recibe la denominación de cambio de isotipos de cadena pesada y es importante para la generación de clases de anticuerpos que, de modo efectivo, activan el complemento y/u opsonizan los patógenos bacterianos. La capacidad de los linfocitos B productores de IgM para activar los genes de transcripción que codifican otros isotipos de inmunoglobulinas depende de ciertas citocinas, así como de señales mediadas por contacto con los linfocitos T CD4+ colaboradores. Las señales dependientes de contacto son proporcionadas por la interacción entre las moléculas CD40 de los linfocitos B y CD40L (conocida también como CD154), expresada sobre los linfocitos T colaboradores activados. *Los pacientes con el síndrome de hiper-IgM producen niveles normales (o incluso por encima de lo normal) de anticuerpos IgM frente a antígenos, pero carecen de la capacidad de producir isotipos IgG, IgA o IgE; el defecto de base es una incapacidad de los linfocitos T para inducir el cambio de isotipos en los linfocitos B. La anomalía genética más común es la mutación del gen que codifica CD40L. Este se localiza en el cromosoma X; en consecuencia, en aproximadamente el 70% de los casos, el síndrome de hiper-IgM está ligado al cromosoma X.* En los restantes pacientes, las mutaciones afectan a CD40 u otras moléculas implicadas en el cambio de clase, sobre todo una enzima denominada desaminasa inducida por activación (AID, del inglés *activation-induced deaminase*). Además de un cambio de clase defectuoso, los portadores de mutaciones en CD40 o CD40L a menudo presentan también un defecto de la producción de anticuerpos de alta afinidad, porque el mismo mecanismo es responsable de la maduración por afinidad de la respuesta del anticuerpo.

Aunque la enfermedad se diagnostica y denomina por la anomalía del anticuerpo, hay también un defecto en la inmunidad celular porque la interacción CD40-CD40L es crítica para la activación de los macrófagos mediada por los linfocitos T colaboradores, la reacción central de la inmunidad celular. Los pacientes del sexo masculino con la forma ligada al cromosoma X del síndrome de hiper-IgM sufren infecciones piógenas repetidas debido a unas bajas concentraciones de anticuerpos IgG opsonizantes. Estos sujetos también pueden presentar una variedad de patógenos intracelulares que, normalmente, son combatidos por la inmunidad celular, incluido *Pneumocystis jirovecii* (en el pasado llamado *P. carinii*).

Hipoplasia tímica: síndrome de DiGeorge

El síndrome de DiGeorge es consecuencia de un defecto congénito en el desarrollo tímico con una maduración deficiente de los linfocitos T, que están ausentes en los ganglios linfáticos, el bazo y la sangre periférica. Los niños con este defecto son extraordinariamente vulnerables a las infecciones por virus, hongos y protozoos, y los pacientes también pueden presentar la infección por bacterias intracelulares debido a una defectuosa inmunidad mediada por los linfocitos T. Por lo general, los linfocitos B y las inmunoglobulinas séricas no están afectados.

Esta enfermedad es consecuencia de una malformación del desarrollo que afecta a la tercera y a la cuarta bolsas faríngeas (estructuras que dan lugar al timo, a las glándulas paratiroides, y a partes de la cara y del cayado aórtico). Así, además de los defectos en el timo y los linfocitos T, puede haber hiperplasia de las glándulas paratiroides, que provoca tetania hipocalcémica, así como anomalías del desarrollo en la línea media. En el 90% de los casos de síndrome de DiGeorge hay una delección que afecta al cromosoma 22q11, descrita en el capítulo 6. El trasplante de tejido tímico ha resultado satisfactorio en algunos de estos niños. En los pacientes con defectos parciales, la inmunidad puede mejorar espontáneamente con la edad.

Immunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (SCID, del inglés *severe combined immunodeficiency*) representa una constelación de síndromes genéticamente distintos con defectos comunes en las respuestas inmunitarias humores y celulares. Los niños afectados muestran susceptibilidad a sufrir infecciones de repetición graves por un amplio conjunto de patógenos, incluidos bacterias, virus, hongos y protozoos; las infecciones oportunistas por *Candida*, *Pneumocystis*, CMV y *Pseudomonas* también causan enfermedad grave y, en ocasiones, mortal. La prevalencia de la enfermedad es aproximadamente de 1 caso por cada 65.000-100.000 habitantes y su frecuencia es 20-30 veces mayor en algunas poblaciones de nativos americanos.

A pesar de las características clínicas comunes, los defectos de base en los pacientes individuales son bastante diversos. Algunas formas de la SCID están causadas por un único defecto que afecta a los linfocitos tanto T como B, y otras pueden ser consecuencia de un déficit primario de los linfocitos T con trastorno secundario de la inmunidad humoral. *Aproximadamente la mitad de los casos están ligados al cromosoma X; están causados por mutaciones en el gen que codifica la cadena γ común*, compartida por los receptores para las citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. De estas, la IL-7 es la más importante en esta enfermedad, porque es el factor de crecimiento responsable de estimular la supervivencia y la expansión de los precursores de los linfocitos B y T inmaduros en los órganos linfoides. Otro 40-50% de los casos de SCID son heredados de modo autosómico recesivo, y aproximadamente la mitad de dichos casos están causados por *mutaciones en la adenosina desaminasa (ADA)*, enzima implicada en el metabolismo de las purinas. El déficit de ADA produce la acumulación de metabolitos de trifosfato de adenosina y trifosfato de desoxiadensina, que inhiben la síntesis del ADN y son tóxicos para los linfocitos. Los otros casos autosómicos recesivos de SCID se atribuyen a defectos en otra vía metabólica de las purinas, fracaso primario de la expresión del CPH de clase II o mutaciones en los genes que codifican la recombinasa responsable del reordenamiento de los genes receptores de antígenos de los linfocitos.

En las dos formas más comunes de la SCID (mutación en la cadena γ común del receptor de citocinas y deficiencia en ADA), el timo es hipoplásico. Los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides (p. ej., amígdalas, intestino y apéndice) están atrofiados y carecen de centros germinales con linfocitos B, así como de linfocitos T paracorticales. Los pacientes afectados pueden tener una linfopenia acusada, con deficiencia de linfocitos T y B; otros pueden presentar unas concentraciones elevadas de linfocitos T inmaduros y/o grandes de linfocitos B que no son funcionales debido a la ausencia de colaboración de los linfocitos T. En la actualidad, los pacientes con SCID son tratados con trasplante de médula ósea. La SCID ligada al cromosoma X (SCID-X) es la primera enfermedad en la que se ha empleado la terapia génica para sustituir con éxito el gen mutado, pero el planteamiento está siendo reevaluado porque algunos de los pacientes tratados han padecido leucemias de linfocitos T, presumiblemente porque el gen introducido se insertó próximo a un oncogén celular.

Defectos de la activación de linfocitos

Se han identificado algunos casos aislados de pacientes con mutaciones de los genes necesarios para la activación de los linfocitos T. Estos sujetos manifiestan una inmunidad celular defectuosa o un fenotipo que se parece al SCID. Una de las mutaciones más interesantes afecta a un factor de transcripción que es necesario para la respuesta T_H17 . Las manifestaciones resultantes de la enfermedad comprenden infecciones cutáneas micóticas (y, en ocasiones, bacterianas) y candidiasis mucocutánea crónica. Por el contrario, las mutaciones de los genes que

participan en las respuestas T_H1 dan lugar a la susceptibilidad ante infecciones por micobacterias atípicas. Esas observaciones resaltan la importancia de los linfocitos T_H17 para la defensa frente a infecciones micóticas y de los linfocitos T_H1 para combatir las infecciones bacterianas intracelulares. Asimismo, se han descrito mutaciones de genes que codifican las proteínas del canal de calcio y de otros componentes de la señalización de linfocitos T.

Immunodeficiencia con trombopenia y eccema: síndrome de Wiskott-Aldrich

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X *caracterizada por trombopenia, eccema y una acusada vulnerabilidad a infecciones de repetición*, que culminan en una muerte temprana; el único tratamiento es el trasplante de médula ósea. Es un síndrome curioso porque la presentación clínica y los déficits inmunológicos son difíciles de explicar en función del defecto genético de base conocido. El timo es, inicialmente, normal, pero con la edad, hay una depleción progresiva de linfocitos T en la sangre periférica y en los ganglios linfáticos, con pérdida concomitante de la inmunidad celular. Además, los pacientes no sintetizan de modo eficaz anticuerpos frente a antígenos polisacáridos y, por tanto, pueden resultar infectados, particularmente, por bacterias piógenas encapsuladas. Los afectados también son propensos al desarrollo de linfomas malignos. El gen responsable está situado en el cromosoma X y codifica una proteína (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich) que une varios receptores de membrana al citoesqueleto. Aunque no se conoce el mecanismo, un defecto en esta proteína podría dar lugar a una morfología celular anómala (incluidos cambios en la forma plaquetaria) o unas señales de activación dependientes del citoesqueleto defectuosas en linfocitos y otros leucocitos, con adhesiones intercelulares y migración leucocítica anómala.

Deficiencias genéticas de los componentes de la inmunidad innata

Se ha demostrado que varios defectos genéticos afectan a moléculas o células importantes en la respuesta inmunitaria innata temprana a los microbios.

Proteínas del complemento

Tal como se ha descrito en este capítulo y en el capítulo 2, los componentes del complemento desempeñan funciones importantes en las respuestas inflamatorias e inmunológicas. En consecuencia, la deficiencia hereditaria de los componentes del complemento, especialmente de C3 (crítico para las vías clásica y alternativa), da lugar a una mayor susceptibilidad a la infección por bacterias piógenas. Las deficiencias hereditarias de C1q, C2 y C4 no hacen que los individuos tengan más posibilidades de presentar infecciones, pero sí aumentan el riesgo de presentar enfermedad mediada por inmunocomplejos (p. ej., LES), posiblemente al obstaculizar la eliminación de las células apoptóticas o de los complejos antígeno-anticuerpo de la circulación. Las deficiencias de los últimos componentes de la vía clásica del complemento (C5-C8) dan lugar a infecciones de repetición por *Neisseria* (gonococos, meningococos) pero, curiosamente, no por otros microbios, ya que *Neisseria* tiene paredes finas y puede presentar, especialmente, lisis por el complejo de ataque a la membrana, el producto de los últimos pasos de la activación del complemento. La deficiencia del inhibidor de la proteína reguladora C1 permite la activación sin restricciones de C1, con la generación de mediadores del complemento vasoactivos en una fase posterior; el resultado es el angioedema hereditario, caracterizado por episodios de repetición de edema localizado con afectación de la piel y/o de las membranas mucosas.

Fagocitos

Se conocen varios defectos congénitos de los fagocitos, que comprenden defectos en la enzima oxidasa de los fagocitos (NADPH oxidasa), la causa de la enfermedad granulomatosa crónica, y defectos en los ligandos de integrinas y de selectinas, que producen las deficiencias en la adhesión leucocítica. Estos trastornos se describen en el capítulo 2.

Otros trastornos genéticos de la inmunidad innata

Las mutaciones de los TLR y sus vías de señalización son bastante infrecuentes, pero el estudio de los trastornos asociados a ellas ha aportado mucha información. Una de las sorpresas que ha aparecido al estudiar esas enfermedades es que la inmunodeficiencia normalmente es muy restringida: por ejemplo, los pacientes con mutaciones que afectan al TLR3, que reconoce el ARN vírico, desarrollan encefalitis de repetición por herpes simple, mientras que los que presentan mutaciones que afectan a MyD88, la proteína de señalización distal de muchos TLR, son sensibles a infecciones bacterianas, en especial a la enfermedad pulmonar neumocócica grave, pero ninguno de ellos padece infecciones múltiples diseminadas.

RESUMEN

Enfermedades por inmunodeficiencia primaria (congénitas)

- Causadas por mutaciones en genes implicados en la maduración o función linfocíticas, o en la inmunidad innata
- Algunos de los trastornos frecuentes son:
 - **ALX:** fracaso en la maduración de los linfocitos B, ausencia de anticuerpos; mutaciones en el gen *BTK*, que codifica la tirosina cinasa requerida para las señales de maduración a partir de los receptores de los linfocitos pre-B y B
 - **Inmunodeficiencia variable común:** defectos en la producción de anticuerpos, de causa desconocida en la mayoría de los casos
 - **Deficiencia selectiva de IgA:** fracaso en la producción de IgA, de causa desconocida
 - **SCID-X:** fracaso en la maduración de los linfocitos T y B; mutación en la cadena γ común de un receptor de citoquinas, lo que determina el fracaso de la señalización de IL-7 y una linfopoyesis defectuosa
 - **SCID autosómica:** fracaso en el desarrollo de los linfocitos T, defecto secundario en las respuestas de anticuerpos; aproximadamente el 50% de los casos causados por mutación en el gen codificador de ADA, lo que provoca una acumulación de metabolitos tóxicos durante la maduración y proliferación linfocíticas.
 - **Síndrome hiper-IgM ligado al cromosoma X:** fracaso en la producción de anticuerpos de alta afinidad de isotipo cambiado (Ig, IgA, IgE); mutación en el gen codificador de CD40L
- Presentación clínica: aumento de la susceptibilidad a las infecciones en las primeras etapas de la vida

Inmunodeficiencias secundarias (adquiridas)

Las inmunodeficiencias secundarias a otras enfermedades o tratamientos son mucho más frecuentes que los trastornos primarios (hereditarios). Pueden encontrarse en pacientes con desnutrición, infección, cáncer, nefropatía o sarcoidosis. Sin embargo, los casos más comunes de inmunodeficiencia son la supresión de la médula ósea y de la función linfocítica inducida por tratamientos.

En la siguiente sección se describe el sida, una deficiencia inmunitaria que se ha convertido en uno de los grandes azotes de la humanidad.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

El sida es una enfermedad retroviral causada por el VIH, que se caracteriza por infección y disminución de los linfocitos T CD4⁺, y por una profunda inmunodepresión que provoca infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas. Aunque el sida fue descrito por primera vez en EE. UU., en la actualidad se describe en la práctica totalidad de los países del mundo. A finales de 2009, más de 33 millones vivían con infección por el VIH y sida. De ellos, aproximadamente el 70% residían en África, y el 20%, en Asia. Había casi 2 millones de casos diagnosticados y casi otros 2 millones fallecieron por la enfermedad ese año, con un total de más de 22 millones de muertes desde que se reconociera la epidemia en 1981. Aunque el mayor número de infecciones se da en África, los aumentos más rápidos en la infección por el VIH en la última década se han dado en los países del sudeste asiático, como Tailandia, la India e Indonesia. Las estadísticas en las naciones industrializadas son solo ligeramente mejores; por ejemplo, aproximadamente 1 millón de ciudadanos estadounidenses se hallan infectados (aproximadamente 1 de cada 300); han fallecido más americanos de sida (más de 500.000) que en las dos Guerras Mundiales juntas. Aunque las tasas de mortalidad relacionadas con el sida continúan disminuyendo desde el máximo alcanzado en 1995, esta enfermedad sigue representando la quinta causa más frecuente de muerte en adultos con edades comprendidas entre los 25 y los 44 años.

Debido al trabajo combinado de muchos científicos y clínicos, ha habido muchos y nuevos conocimientos sobre esta moderna peste. Es tan rápido el ritmo de investigación en biología del VIH que cualquier texto que cubra el tema probablemente esté desfasado en el momento en que se publique. No obstante, a continuación, se resume la información actualmente disponible sobre la epidemiología, la etiología, la patogenia y las características clínicas de la infección por el VIH.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos realizados en EE. UU. han identificado cinco grupos con riesgo de desarrollo de sida y son similares a los encontrados en otros países, con la excepción de lo observado más adelante. *La transmisión del VIH se produce en condiciones que facilitan el intercambio de sangre o de líquidos orgánicos que contienen el virus o células infectadas por este.* Así, las principales vías de infección por el VIH son el contacto sexual, la inoculación parenteral y el paso del virus de madres infectadas a sus recién nacidos. Las distribuciones de casos referidas a continuación corresponden a EE. UU.; en aproximadamente el 10% de los casos, los factores de riesgo se desconocen o no han sido notificados.

- Los hombres homosexuales o bisexuales constituyen el grupo principal de personas infectadas, representando el 48% de los casos notificados en el período 2001-2004 y el 56% de los hombres infectados (aproximadamente, el 4% de estos se inyectan también drogas). Sin embargo, la transmisión del sida en este grupo está disminuyendo y menos del 50% de los nuevos casos son atribuibles a contactos de hombres homosexuales.
- Los contactos heterosexuales de miembros de otros grupos de alto riesgo constituían, aproximadamente, el 34% de las infecciones en el período 2001-2004. En África y Asia, este grupo es, con mucho, el principal afectado de nuevas infecciones y la mayoría de los nuevos casos se dan en mujeres infectadas por parejas masculinas.

- Los consumidores de drogas por vía intravenosa sin antecedentes de homosexualidad representan el siguiente grupo en importancia y constituyen el 17% de todos los pacientes.
- Los receptores de sangre y hemoderivados (no hemófilos) que recibieron transfusiones de sangre total o componentes de sangre infectada por el VIH (p. ej., plaquetas, plasma) suponen menos del 1% de los pacientes.
- Los hemófilos, especialmente los que recibieron grandes cantidades de concentrados de los factores VIII o IX antes de 1985, suponen menos del 1% de todos los casos.
- La epidemiología de la infección por el VIH y el sida es muy diferente en niños (diagnosticados cuando tenían menos de 13 años de edad). Aproximadamente el 1% de todos los casos de sida se dan en esta población y la gran mayoría (90%) son consecuencia de la transmisión vertical del virus de la madre al feto o al recién nacido.

Transmisión sexual. La transmisión sexual es, con mucho, el principal modo de infección en todo el mundo, representando más del 75% de todos los casos de transmisión del VIH. Aunque la mayoría de los casos transmitidos por vía sexual en EE. UU. se deben aún a contactos entre hombres homosexuales o bisexuales, la gran mayoría de las infecciones por VIH transmitidas sexualmente en el mundo se deben a actividad heterosexual. Incluso en EE. UU., la tasa de aumento de la transmisión heterosexual ha sobrepasado a la producida por otros medios; esta diseminación explica el espectacular aumento de la infección por el VIH en las parejas sexuales femeninas de hombres consumidores de drogas por vía intravenosa.

El virus se halla presente en el semen, tanto extracelularmente como en el interior de las células inflamatorias mononucleares, y penetra en el cuerpo del receptor a través de laceraciones o abrasiones en la mucosa. La transmisión del virus puede producirse por entrada directa del mismo o de las células infectadas en el interior de los vasos sanguíneos vulnerados por traumatismo o por captación por CD de la mucosa. Es evidente que todas las formas de transmisión sexual se ven favorecidas e inducidas por la presencia concomitante de otras enfermedades de transmisión sexual que causan ulceraciones genitales, como la sífilis, el chancroide y el virus del herpes simple. La gonorrea y la infección por *Chlamydia* actúan también como cofactores de la transmisión del VIH, principalmente al aumentar el contenido de células inflamatorias (portadoras presumiblemente del VIH) en el líquido seminal. Además de la transmisión entre hombres y de hombre a mujer, el VIH está presente en las células vaginales y cervicales de las mujeres infectadas, y puede diseminarse también de mujeres a hombres, aunque con una eficiencia unas ocho veces menor.

Transmisión parenteral. La transmisión parenteral del VIH está bien documentada en tres grupos diferentes: consumidores de drogas por vía intravenosa (el grupo principal), hemófilos que reciben concentrados de los factores VIII o IX y receptores aleatorios de transfusiones de sangre. Entre los consumidores de drogas por vía intravenosa, la transmisión se produce por compartir agujas, jeringas u otros objetos contaminados con sangre que contiene el VIH.

La transmisión del VIH por transfusión de sangre o de productos hemáticos, como concentrados liofilizados del factor VIII, ha sido virtualmente eliminada desde 1985. Cuatro medidas de salud pública son las responsables: cribado de sangre y plasma donados en busca de anticuerpos para el VIH; cribado del antígeno p24 asociado al VIH (detectable antes del desarrollo de anticuerpos), tratamiento por calor de los concentrados de los factores de la coagulación y selección de los donantes en función de sus antecedentes. Con todas estas medidas, se calcula que actualmente 1 de cada 1,5 millones de donaciones de sangre está infectada por el VIH y que se

liberan 20 componentes sanguíneos VIH positivos procedentes de 11 donaciones infecciosas cada año, que podrían infectar a los receptores. Se espera que este riesgo, que ya es pequeño, disminuya aún más con la llegada del estudio de los ácidos nucleicos.

Transmisión de madre a hijo. Como se ha descrito antes, la transmisión vertical de madre a hijo es la principal causa de sida pediátrico. Tres son las vías implicadas: en el útero, por diseminación transplacentaria; intraparto, durante el parto, y por ingestión de leche materna contaminada con el VIH. De estas, las vías transplacentaria y la intraparto representan la mayoría de los casos. Las tasas de transmisión vertical en todo el mundo son del 25-35%, con una tasa notificada del 15-25% en EE. UU. Se producen mayores tasas de infección cuando existe una elevada carga vírica en la madre y/o presencia de corioamnionitis, presumiblemente debido al aumento de la acumulación placentaria de células inflamatorias.

Dado el mal pronóstico del sida, el público profano se halla justificadamente preocupado por la diseminación de la infección por el VIH fuera de los grupos de alto riesgo reconocidos. Gran parte de esta preocupación puede ser aliviada, ya que extensos estudios indican que la infección por el VIH no puede transmitirse por contacto personal casual en el hogar, en el lugar de trabajo o en la escuela y no se han obtenido datos convincentes de diseminación por picaduras de insectos. Hay un riesgo pequeño pero definitivo de transmisión de la infección por el VIH a los trabajadores sanitarios. Se ha documentado seroconversión después de una lesión accidental por agujas contaminadas o exposición de piel no intacta a sangre infectada en accidentes de laboratorio, con una tasa de aproximadamente el 0,3% por exposición accidental. En comparación, la tasa de seroconversión después de una exposición accidental a sangre infectada por el virus de la hepatitis B oscila entre el 6 y el 30%.

Etiología y patogenia

El sida está causado por el VIH, un retrovirus humano que pertenece a la familia de los lentivirus (que incluye también el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia de los simios, el virus visna de los corderos y el virus de la anemia infecciosa equina). Se han aislado dos formas del VIH, genéticamente diferentes pero antigénicamente relacionadas, denominadas VIH-1 y VIH-2, en los pacientes con sida. El VIH-1 es el tipo más común asociado al sida en EE. UU., Europa y África Central, mientras que el VIH-2 causa una enfermedad similar, principalmente, en África Occidental. En la actualidad se dispone de pruebas específicas para el VIH-2, y la sangre recogida para transfusión se criba también de modo habitual en busca de seropositividad para el VIH-2. La siguiente descripción se centra, principalmente, en el VIH-1 y las enfermedades causadas por este, pero, en general, puede aplicarse igualmente al VIH-2.

Estructura del VIH

Al igual que la mayoría de los retrovirus, el virión del VIH-1 es esférico y contiene un centro electrodenso de forma cónica rodeado por una envoltura lipídica derivada de la membrana de la célula huésped (fig. 4-26). El centro del virus contiene: 1) proteína p24 principal de la cápside; 2) proteína p7/p9 de la nucleocápside; 3) dos copias del ARN genómico, y 4) tres enzimas víricas —proteasa, transcriptasa inversa e integrasa—. La proteína p24 es el antígeno vírico detectado con más facilidad y, por tanto, la diana para los anticuerpos utilizados para el diagnóstico de la infección por el VIH en el cribado de sangre. El centro vírico se halla rodeado por una proteína de matriz denominada p17, situada por debajo de la envoltura del virión. La

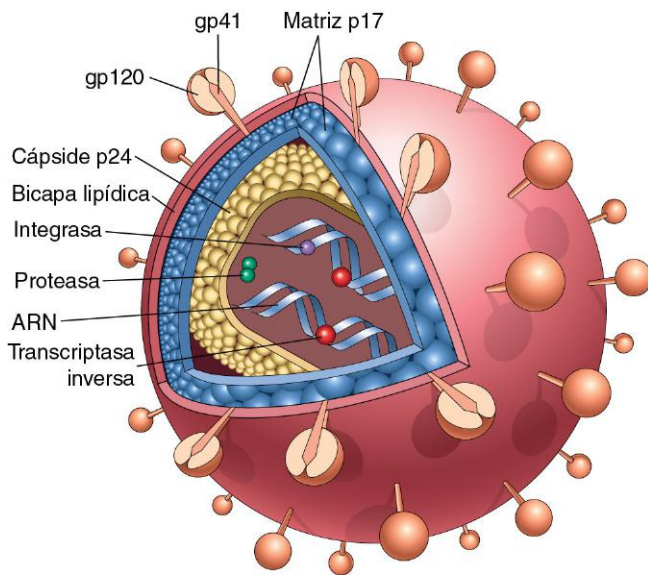


Figura 4-26 Estructura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Virión del VIH-1. La partícula vírica se halla revestida por una bicapa lipídica derivada de la célula huésped con las glucoproteínas víricas gp41 y gp120.

propia envoltura vírica está tachonada por dos glucoproteínas víricas (gp120 y gp41), críticas para la infección de las células por el VIH. El genoma provírico del VIH-1 contiene los genes *gag*, *pol* y *env*, que codifican diversas proteínas víricas. Los productos de los genes *gag* y *pol* se traducen, inicialmente, en proteínas precursoras de gran tamaño que deben ser escindidas por la proteasa vírica para producir proteínas maduras. Los fármacos, de gran eficacia, inhibidores de la proteasa del VIH-1 previenen, de este modo, el ensamblaje vírico al inhibir la formación de proteínas víricas maduras.

Además de estos tres genes retrovíricos estándar, el VIH contiene distintos genes más (designados con nombres de tres letras como *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* y *vpu*), que regulan la síntesis y el ensamblaje de las partículas infecciosas del virus. El producto del gen *tat* (transactivador), por ejemplo, es crítico para la replicación vírica, al causar un aumento de 1.000 veces en la transcripción de los genes víricos. La proteína *nef* activa la actividad cinasa intracelular (afectando a la activación de los linfocitos T y a la replicación e infectividad víricas) y reduce la expresión de superficie de moléculas CD4 y del CPH en las células infectadas. La progresión de la infección por el VIH *in vivo* depende de *nef*; las cepas del virus de la inmunodeficiencia simia con genes *nef* mutados causan sida con una menor incidencia en monos, y las personas infectadas por una cepa VIH-1 defectuosa en *nef* muestran una baja carga vírica y un comienzo del sida a un ritmo sustancialmente más lento que con las cepas no mutantes. Los productos de diversos genes reguladores son importantes para la patogenidad del VIH y se están elaborando varios planteamientos terapéuticos para bloquear sus acciones.

La secuenciación de ácidos nucleicos de varios aislamientos víricos muestra una variabilidad considerable en muchas partes del genoma del VIH. Esta elevada variabilidad se debe a una fidelidad relativamente baja de la polimerasa vírica, con la que se calcula un error por cada 10^5 nucleótidos replicados. La mayoría de las variantes de la secuencia se agrupan en partes del genoma que codifican las glucoproteínas de la cápsula. Como la respuesta inmunitaria frente al VIH-1 se dirige a esa cápsula, una variabilidad tan extrema de la estructura antigénica supone un enorme obstáculo para el desarrollo de una vacuna.

Atendiendo al análisis molecular, el VIH-1 puede dividirse en dos grupos, designados M (mayor) y O (del inglés *outlier*, «externo»). Los virus del grupo M, la forma más común en todo el mundo, se subdividen a su vez en subtipos, o *clades*, designados de la A a la J. Los *clades* difieren en su distribución geográfica, de modo que la B es la forma más común en Europa Occidental y en EE. UU., y la E, la más frecuente en Tailandia. Más allá de homologías moleculares, los *clades* muestran también diferencias en los modos de transmisión. Así, la E se disemina predominantemente por contacto heterosexual (hombre a mujer), presumiblemente por su capacidad para infectar las CD subepiteliales vaginales. Por el contrario, el virus del *clade* B crece mal en las CD y puede ser transmitido por los monocitos y los linfocitos.

Ciclo vital del VIH

Las dos dianas principales de la infección por el VIH son el sistema inmunitario y el SNC. El ciclo vital del virus se entiende mejor a partir de sus interacciones con el sistema inmunitario.

La entrada del VIH en las células requiere la molécula CD4, que actúa como receptor de alta afinidad para el virus (fig. 4-27). Esto explica el tropismo del virus por los linfocitos T CD4+ y su capacidad para infectar otros linfocitos CD4+, sobre todo macrófagos y CD. Sin embargo, la unión a CD4 no es suficiente para la infección; la proteína gp120 de la envoltura del VIH tiene que unirse también a otras moléculas de la superficie celular (correceptores) para facilitar la entrada en la célula. Dos receptores de quimiocinas de la superficie celular, CCR5 y CXCR4, desempeñan esta función. La gp120 de la envoltura del VIH (unida de modo no covalente a la gp41 transmembranosa) se une inicialmente por macrófagos CD4 (v. fig. 4-27). Esta unión lleva a un cambio conformacional que expone un nuevo sitio de reconocimiento en gp120 para los correceptores CXCR4 (sobre todo en los linfocitos T) o CCR5 (especialmente en macrófagos). La gp41 sufre, a continuación, un cambio conformacional que le permite insertarse en la membrana diana, y este proceso facilita la fusión del virus con la célula. Después de la fusión, el centro del virus que contiene el genoma vírico penetra en el citoplasma de la célula.

Los correceptores son componentes críticos del proceso de infección por el VIH y su descubrimiento resolvió algunas de las observaciones previamente no explicadas en relación con el tropismo del VIH. Se sabía que las cepas del VIH se podían clasificar según su capacidad relativa para infectar macrófagos y/o linfocitos T CD4+. Las cepas con tropismo por macrófagos (virus R5) infectan tanto monocitos/macrófagos como linfocitos T de la sangre periférica recientemente aislados, mientras que las cepas trópicas por los linfocitos T (virus X4) infectan solo líneas de linfocitos T activados. En la actualidad, esta selectividad se explica por la utilización selectiva de correceptores. Las cepas R5 utilizan CCR5 como su correceptor y, dado que este se expresa tanto en los monocitos como en los linfocitos T, estas células sucumben a la infección por cepas R5. A la inversa, las cepas X4 se unen a CXCR4, que se expresa en las líneas de linfocitos T (y no en monocitos/macrófagos), de modo que solo los linfocitos T activados son susceptibles. Cabe señalar que aproximadamente el 90% de las infecciones por el VIH son transmitidas inicialmente por cepas R5. Sin embargo, durante el curso de la infección, los virus X4 se acumulan gradualmente; son especialmente virulentos y responsables de la disminución de linfocitos T en la fase rápida final de la progresión de la enfermedad. Se cree que, durante el curso de la infección por el VIH, las cepas R5 evolucionan a cepas X4, como consecuencia de mutaciones en genes que codifican la gp120. Los individuos con receptores CCR5 defectuosos (en blancos estadounidenses, el 20% son heterocigóticos, y el 1%, homocigóticos para CCR5

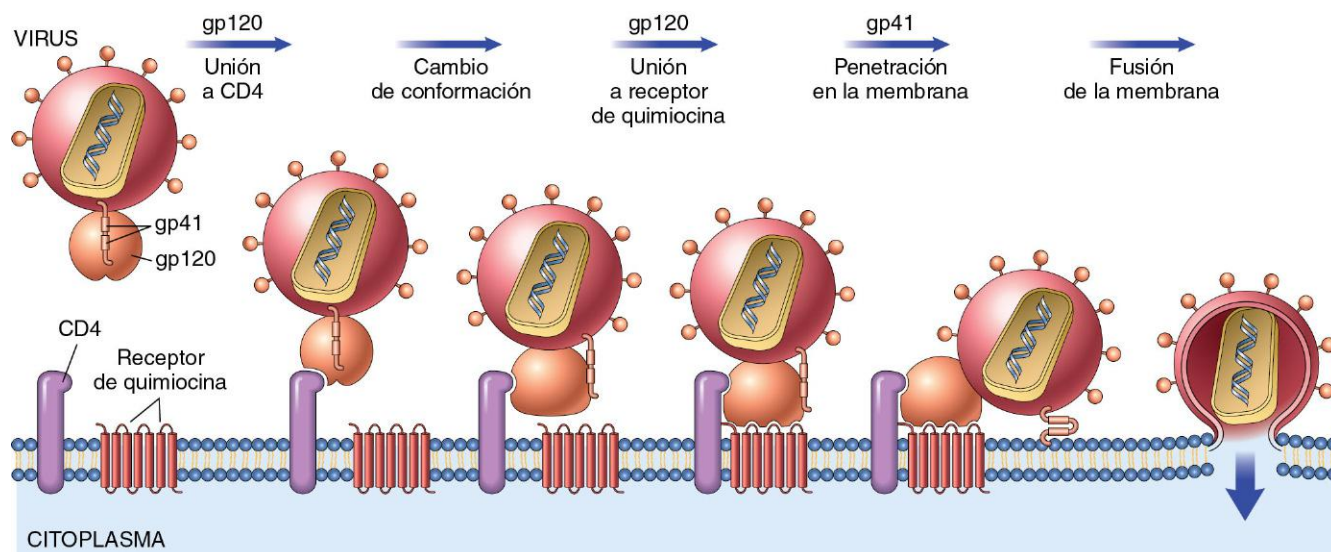


Figura 4-27 Base molecular de la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en las células del huésped. Interacciones con CD4 y un receptor de quimiocinas («correceptor»).

(Adaptado con autorización de Macmillan Publishers Ltd, a partir de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, copyright 1996.)

mutante) son relativamente resistentes al desarrollo del sida, a pesar de una repetida exposición *in vivo*. Dada la significación de la interacción VIH-correceptor en la patogenia del sida, la prevención de esta interacción puede tener una significativa importancia terapéutica.

Una vez internalizado, el genoma vírico sufre una transcripción inversa, que lleva a la formación de ADN complementario (ADNc). En linfocitos T quiescentes, el ADNc provírico del VIH puede permanecer en el citoplasma de forma episómica lineal. Sin embargo, en los linfocitos T en división, el ADNc penetra en el núcleo y se integra en el genoma del huésped. Después de esta integración, el provirus puede permanecer sin ser transcrito durante meses o años, y la infección se vuelve latente; otra posibilidad es que el ADN provírico pueda ser transcrito para formar partículas víricas completas, cuya gemación se produce a partir de la membrana celular. Tales infecciones productivas, asociadas a una gemación vírica extensa, llevan a la muerte celular. Es importante observar que, aunque el VIH-1 puede infectar los linfocitos T en reposo, la iniciación de la transcripción de ADN provírico (y, por ende, infección productiva) se produce solo cuando la célula infectada es activada por exposición a antígenos o citocinas. Así, en un giro cruel, las respuestas fisiológicas a las infecciones y otros estímulos promueven la muerte de los linfocitos T infectados por el VIH.

Progresión de la infección por el VIH

La enfermedad por el VIH comienza con una infección aguda, que es solo parcialmente controlada por la respuesta inmunitaria del huésped, y avanza a una infección progresiva crónica de los tejidos linfoides periféricos (fig. 4-28). Los primeros tipos celulares en ser infectados pueden ser los linfocitos T CD4+ de memoria (que expresan CCR5) en los tejidos linfoides de las mucosas. Dado que los tejidos de las mucosas son el principal reservorio de linfocitos T en el organismo y un sitio principal de residencia de los linfocitos T de memoria, la muerte de estas células da lugar a una reducción considerable de los linfocitos.

La transición de la fase aguda a una crónica de la infección se caracteriza por diseminación del virus, viremia y desarrollo de respuestas inmunitarias del huésped. Las CD de los epitelios en los sitios de entrada del virus capturan el virus y luego migran a los ganglios linfáticos. Una vez que están en los tejidos linfoides, las CD pueden pasar el VIH a los linfocitos T CD4+ mediante contacto

intercelular directo. A los pocos días de la primera exposición al VIH, puede detectarse la replicación vírica en los ganglios linfáticos, lo que conduce a viremia, durante la cual existen una elevadas concentraciones del VIH en la sangre del paciente, acompañadas de un síndrome agudo que incluye una variedad de signos y síntomas inespecíficos típicos de muchas enfermedades víricas. El virus se disemina a través del organismo e infecta los linfocitos T colaboradores, macrófagos y CD en los tejidos linfoides periféricos. A medida que se disemina la infección, el sistema inmunitario organiza respuestas humorales y celulares dirigidas a los antígenos víricos. Estas respuestas inmunitarias controlan parcialmente la infección y la producción vírica, control que se ve reflejado en una caída de la viremia a unas cifras bajas pero detectables, aproximadamente 12 semanas después de la exposición primaria.

En la fase siguiente, la fase crónica de la enfermedad, los ganglios linfáticos y el bazo son los sitios de replicación continua del VIH y de destrucción celular (v. fig. 4-28). Durante este período de la enfermedad, el sistema inmunitario sigue siendo competente para tratar la mayoría de las infecciones con microbios oportunistas y hay pocas o nulas manifestaciones clínicas de la infección por el VIH. Por tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se denomina período de latencia clínica. Aunque la mayoría de los linfocitos T de la sangre periférica no albergan el virus, la destrucción de los linfocitos T CD4+ en el interior de los tejidos linfoides progresa de modo firme durante el período latente, y el número de linfocitos T CD4+ circulantes disminuye firmemente. Más del 90% de los cerca de 10^{12} linfocitos T suelen encontrarse en los tejidos linfoides, y se estima que el VIH destruye $1-2 \times 10^9$ linfocitos T CD4+ cada día. En una fase temprana en el curso de la enfermedad, el organismo puede continuar fabricando nuevos linfocitos T CD4+ y, por tanto, estos pueden ser sustituidos casi tan rápidamente como son destruidos. En este estadio, hasta el 10% de los linfocitos T CD4+ de los órganos linfoides pueden estar infectados, pero la cifra de linfocitos T CD4+ circulantes que se hallan infectados en un momento dado puede ser menor del 0,1% del total de linfocitos T CD4+ en un individuo. A la larga, durante un período de años, el ciclo continuo de infección vírica y de muerte de linfocitos T lleva a una firme disminución del número de linfocitos T CD4+ en los tejidos linfoides y en la circulación.

Además de la disminución de los linfocitos T, se han descrito anomalías en muchos componentes del sistema inmunitario

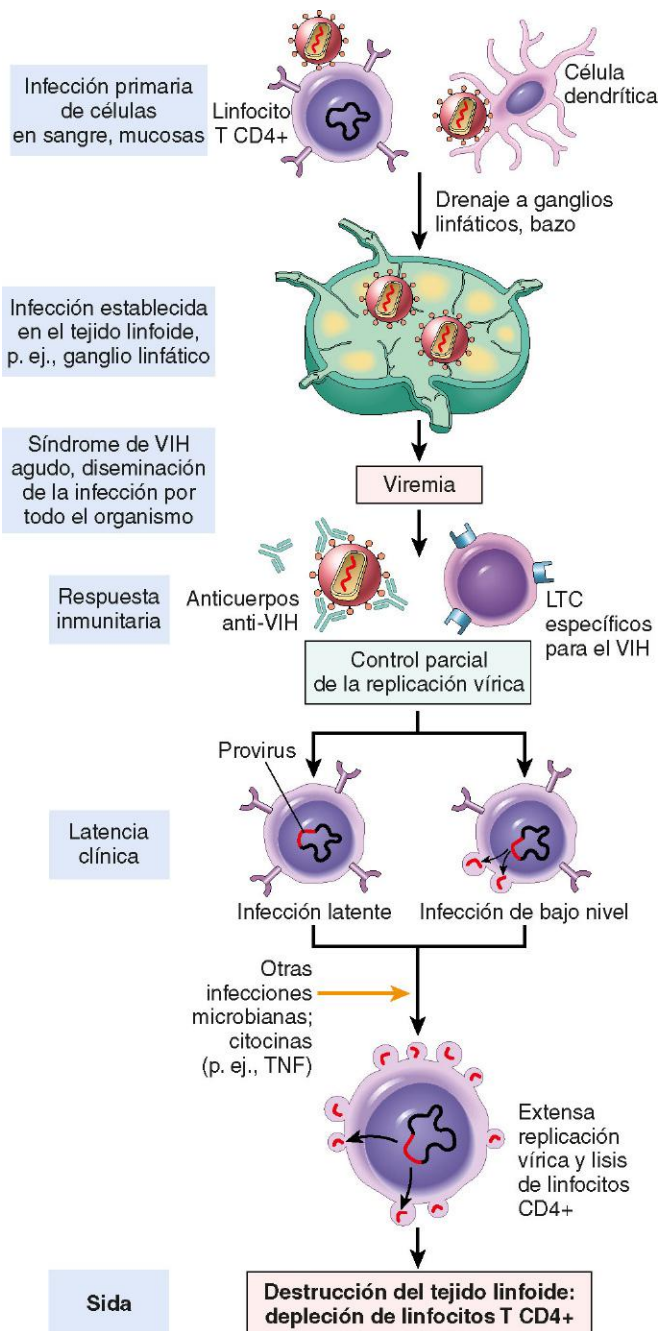


Figura 4-28 Patogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Inicialmente, el VIH infecta los linfocitos T y los macrófagos directamente, o bien es transportado a estos por las células de Langerhans. La replicación vírica en los ganglios linfáticos regionales lleva a viremia y diseminación generalizada al tejido linfóide. La viremia es controlada por la respuesta inmunitaria del huésped (no se muestra) y, a continuación, el paciente entra en una fase de latencia clínica. Durante esta fase, la replicación vírica en los linfocitos T y en los macrófagos continúa, pero hay una cierta contención inmunitaria del virus (no ilustrada). Continúa una erosión gradual de linfocitos CD4+ por la infección productiva (u otros mecanismos, no se muestran). A la larga, la cifra de linfocitos CD4+ disminuye y se llega al desarrollo de síntomas clínicos del sida florido. Los macrófagos se hallan también infectados por el virus en la fase temprana; no son lisados por el VIH y transportan el virus a los tejidos, sobre todo al cerebro. LTC, linfocito T citotóxico; TNF, factor de necrosis tumoral.

(resumidas en la *tabla 4-11*). A continuación describimos los principales defectos en las células inmunitarias durante el curso de la infección por el VIH.

Mecanismos de la disminución de los linfocitos T en la infección por el VIH

El principal mecanismo de la pérdida de linfocitos T CD4+ es la infección lítica por el VIH de las células, y la muerte celular durante la replicación vírica y la producción de viriones (*fig. 4-29*). Al igual que otros virus citopáticos, el VIH desestructura las funciones celulares lo suficiente como para causar la muerte de las células infectadas. Además de la lisis celular directa, otros mecanismos pueden causar la pérdida de linfocitos T:

- Pérdida de precursores inmaduros de linfocitos T CD4+, ya sea por infección directa de células progenitoras tímicas o por infección de células accesorias que segregan citocinas esenciales para la maduración de los linfocitos T CD4+. El resultado es una disminución en la producción de linfocitos T CD4+ maduros.
- La activación crónica de células no infectadas por antígenos del VIH o por microbios infecciosos concurrentes puede conducir a apoptosis de los linfocitos T. Debido a esta «muerte inducida por activación» de células no infectadas, las cifras de linfocitos T que mueren pueden ser mucho mayores que el número de células infectadas por el VIH.
- La infección de diversas células en los tejidos linfoides puede desestructurar la arquitectura normal, lo que lleva a un trastorno de las respuestas inmunitarias.
- La fusión de las células infectadas y no infectadas causa la formación de sincitios (células gigantes). En cultivos de tejidos, la gp120 expresada en células productivamente infectadas se

Tabla 4-11 Principales anomalías en la función inmunitaria en el sida

Linfopenia
Causada predominantemente por la pérdida selectiva del subgrupo de linfocitos T CD4+ colaboradores; inversión del cociente CD4+:CD8+
Disminución de la función de los linfocitos T <i>in vivo</i>
Pérdida preferencial de los linfocitos T activados y de memoria
Disminución de la hipersensibilidad tardía
Susceptibilidad a infecciones oportunistas
Susceptibilidad a neoplasias
Alteración de la función de los linfocitos T <i>in vitro</i>
Disminución de la respuesta proliferativa a los mitógenos, aloantígenos y antígenos solubles
Reducción de la citotoxicidad
Disminución de la función colaboradora para la producción de anticuerpos de los linfocitos B
Reducción de la producción de interleucina 2 y de interferón γ
Activación policlonal de los linfocitos B
Hipergammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes
Incapacidad para montar una respuesta de anticuerpos <i>de novo</i> a un nuevo antígeno
Escasas respuestas a las señales normales para la activación <i>in vitro</i> de los linfocitos B
Alteración de las funciones de los monocitos o de los macrófagos
Disminución de la quimiotaxia y fagocitosis
Reducción de la expresión de antígenos HLA de clase II
Disminución de la capacidad para presentar antígenos a los linfocitos T
Aumento de la secreción espontánea de interleucina 1, factor de necrosis tumoral e interleucina 6

HLA, antígeno leucocítico humano.

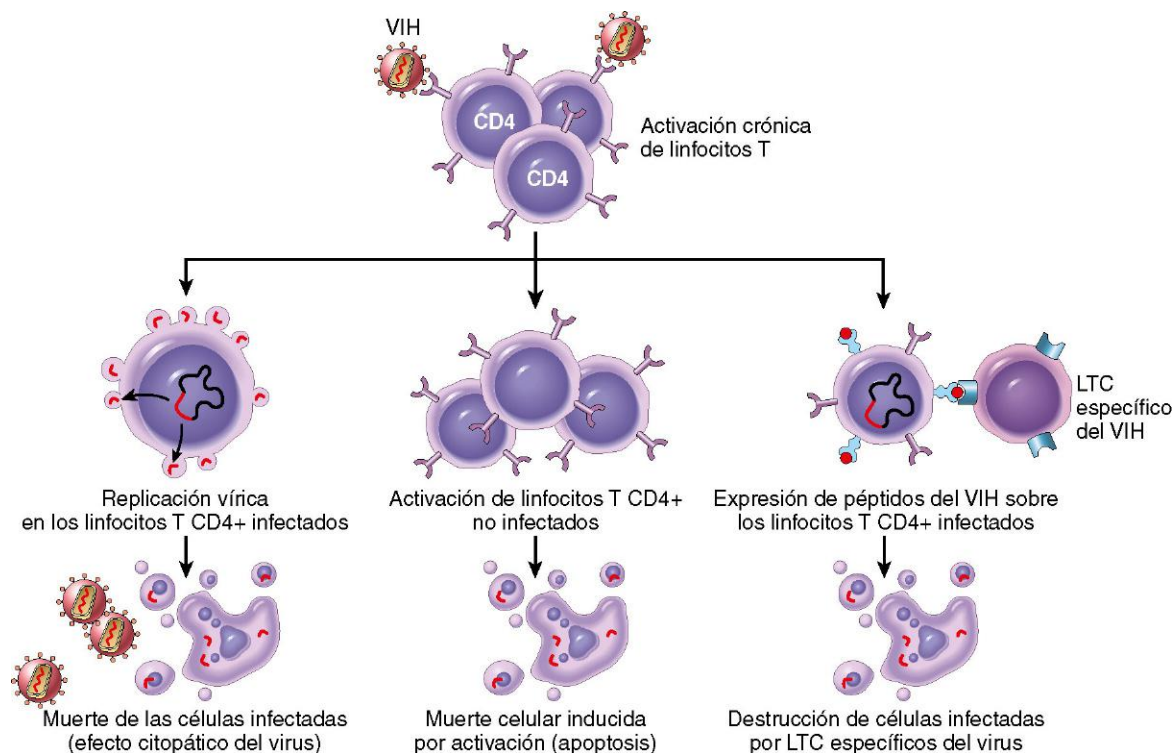


Figura 4-29 Mecanismos de la pérdida de linfocitos CD4 en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se muestran algunos de los principales mecanismos conocidos y postulados de la disminución de linfocitos T después de la infección por el VIH. LTC, linfocito T citotóxico.

une a moléculas CD4 en linfocitos T no infectados, seguido de fusión celular, balonamiento y muerte a las pocas horas. Esta propiedad de la formación de sincitios se limita a la cepa X4 del VIH.

- Los linfocitos T CD4+ no infectados pueden unir la gp120 soluble a la molécula CD4, lo que lleva a una señalización aberrante y a la apoptosis.
- Los linfocitos T CD4+ pueden ser destruidos por linfocitos citotóxicos CD8+ específicos del VIH.

La pérdida de linfocitos CD4+ lleva a una inversión del cociente CD4:CD8 en la sangre periférica. Así, mientras que el cociente normal CD4:CD8 es de 1 a 2, los pacientes con sida tienen un cociente de 0,5 o menos. Tal inversión es un hallazgo común en el sida, pero puede producirse en otras infecciones víricas, por lo que no es diagnóstica.

Aunque una reducción importante en los linfocitos T CD4+ es característica del sida y puede explicar gran parte de la inmunodeficiencia en el curso posterior de la infección por el VIH, también hay datos abrumadores sobre defectos cualitativos en la función de las células que pueden ser detectados aún en personas asintomáticas infectadas por el VIH. Entre estos hallazgos se encuentran una reducción en la proliferación de linfocitos T inducida por antígenos, trastornos en la producción de citocinas T_H1 , y una señalización intracelular anómala. Asimismo, se produce la pérdida selectiva de linfocitos T CD4+ de memoria en las primeras fases de la enfermedad, posiblemente en relación con la abundancia de esas células en los tejidos de la mucosa y con la expresión más alta posible de CCR5 que se detecta en esta subpoblación de linfocitos T.

La infección crónica o latente de bajo nivel de los linfocitos T (y macrófagos) es una característica importante de la infección por el VIH. Aunque solo infrecuentes linfocitos T CD4+ expresan el virus infeccioso al inicio del curso de la infección, se puede demostrar que hasta el 10% de los linfocitos T de los ganglios linfáticos albergan realmente el genoma del VIH. Es una creencia

generalizada que el provirus integrado, sin producción de virus (infección latente), puede persistir en el interior de las células durante meses o años. Aun con un tratamiento antirretrovírico de gran actividad (que puede eliminar la mayoría del virus en la sangre), el virus latente se esconde en los linfocitos CD4+ de los ganglios linfáticos (hasta el 0,05% de los linfocitos T CD4+ en reposo de larga duración se hallan infectados). Para que el ciclo vital del virus termine en las células infectadas de forma latente es preciso que se produzca la activación celular. Así, si los linfocitos CD4+ infectados latentemente son activados por antígenos ambientales, la consecuencia desafortunada es el aumento de la transcripción de ADN provírico del VIH, lo que lleva a la producción de viriones, así como, en el caso de los linfocitos T, a lisis celular. Además, el TNF, la IL-1 y la IL-6 producidos por macrófagos activados durante las respuestas inmunitarias normales pueden llevar también a un aumento en la transcripción génica del VIH (v. fig. 4-28). Por tanto, parece que el VIH progresa cuando los macrófagos y los linfocitos T del huésped son activados fisiológicamente (p. ej., por infección intercurrente por otros agentes microbianos). Los estilos de vida de la mayoría de los pacientes infectados por el VIH en EE. UU. hacen que tengan un mayor riesgo de exposición repetida a otras enfermedades de transmisión sexual; en África, las condiciones socioeconómicas probablemente determinen una mayor carga de infecciones microbianas crónicas. Es fácil comprender cómo los pacientes con sida llegan a padecer un ciclo vicioso de destrucción de linfocitos T: las infecciones a las que son propensos estos pacientes por disminución de la función de los linfocitos T colaboradores llevan a una mayor producción de citocinas proinflamatorias, lo que, a su vez, estimula una mayor producción de VIH, seguida de infección y pérdida de linfocitos T CD4+.

Monocitos/macrófagos en la infección por el VIH

Además de la infección de los linfocitos T CD4+, la de monocitos y macrófagos también es extraordinariamente importante en la patogenia de la enfermedad por el VIH. De modo similar a

lo que sucede con los linfocitos T, la mayoría de los macrófagos infectados por el VIH se encuentran en los tejidos y no en la sangre periférica. Del 10 al 50% de los macrófagos de ciertos tejidos, como el cerebro y los pulmones, pueden hallarse infectados. No obstante, deben destacarse otros aspectos de la infección de los macrófagos por el VIH:

- Aunque se requiere la división celular para que se produzcan la integración y la posterior replicación de la mayoría de los retrovirus, el VIH-1 puede infectar y multiplicarse en macrófagos terminalmente diferenciados que no se estén dividiendo, propiedad conferida por el gen *vpr* del VIH-1.
- Los macrófagos infectados dan lugar a una gemación relativa de pequeñas cantidades de virus a partir de la superficie celular, pero contienen un gran número de partículas víricas localizadas en vesículas intracelulares.
- En contraste con los linfocitos T CD4+, los macrófagos son bastante resistentes a los efectos citopáticos del VIH y pueden, por tanto, albergar el virus durante largos períodos de tiempo.
- En más del 90% de los casos, la infección por el VIH se transmite por cepas R5. Las cepas X4, más virulentas, que más tarde evolucionan en el curso de la infección por el VIH, son ineficientes en la transmisión del VIH. Esto sugiere que la infección inicial de los macrófagos (o de las CD) es crítica para la transmisión del VIH.

Así, con toda probabilidad, los macrófagos son los guardabarreras de la infección por el VIH. Además de proporcionar una puerta para la transmisión inicial, los monocitos y los macrófagos son reservorios y fábricas del virus, cuya producción queda, en gran medida, protegida de las defensas del huésped. Los monocitos circulantes proporcionan también un vehículo para el transporte del VIH a diversas partes del organismo, sobre todo al SNC. En los estadios tardíos de la infección por el VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ está muy disminuido, los macrófagos siguen siendo un sitio importante de replicación vírica continuada. Aunque la cifra de monocitos infectados por el VIH en la circulación es baja, sus déficits funcionales (p. ej., trastorno de la actividad microbicida, disminución de la quimiotaxis, producción anómala de citocinas y reducción de la capacidad de presentación antigénica) tienen una importante carga sobre las defensas del huésped.

Células dendríticas en la infección por el VIH

Además de los macrófagos, dos tipos de CD son también dianas importantes para la iniciación y el mantenimiento de la infección por el VIH: las CD de las mucosas y de los folículos. Como se ha descrito antes, las CD en los epitelios mucosos capturan el virus y lo transportan a los ganglios linfáticos regionales, donde los linfocitos T CD4+ se infectan. Las CD foliculares de los centros germinales de los ganglios linfáticos son reservorios importantes del VIH. Aunque algunas CD foliculares están infectadas por el VIH, la mayoría de las partículas víricas se encuentran sobre la superficie de sus prolongaciones dendríticas, incluidas las unidas a los receptores Fc por complejos VIH/anticuerpos anti-VIH. Los viriones revestidos por anticuerpos localizados en las CD foliculares retienen la capacidad de infectar linfocitos T CD4+. La infección por el VIH de los macrófagos y de las CD también puede alterar las funciones de estas poblaciones celulares, con efectos secundarios sobre la reactividad de los linfocitos T.

Linfocitos B y otros linfocitos en la infección por el VIH

Aunque la atención se ha centrado en los linfocitos T y en los macrófagos, los pacientes con sida también presentan anomalías importantes en la función de los linfocitos B. Paradójicamente, estos sujetos tienen hipergammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes como consecuencia de una activación policlonal de

los linfocitos B. Este hecho puede ser el resultado de múltiples factores, como son la infección por el CMV o el VEB, los cuales son activadores policlonales de los linfocitos B. La propia gp41 del VIH puede promover el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B, y los macrófagos infectados por el VIH producen grandes cantidades de IL-6, que estimulan la activación de los linfocitos B. A pesar de la presencia de linfocitos B activados de modo espontáneo, en los pacientes con sida no se montan respuestas de anticuerpos a los antígenos con los que se han encontrado de nuevo. Este hecho no solo es atribuible a una deficiente colaboración de los linfocitos T, sino que también se hallan suprimidas las respuestas de anticuerpos frente a antígenos independientes de los linfocitos T, lo que sugiere mayores defectos de los linfocitos B. El trastorno en la inmunidad humoral hace que estos pacientes puedan resultar infectados por bacterias encapsuladas (p. ej., *S. pneumoniae* y *H. influenzae*) que requieren anticuerpos para una opsonización y una eliminación efectivas.

Los linfocitos T CD4+ desempeñan una función central en la regulación de la respuesta inmunitaria: producen una plétora de citocinas y factores quimiotácticos y de crecimiento hematopoyéticos (p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Por tanto, la pérdida de esta «célula maestra» tiene efectos de onda sobre la práctica totalidad de las células del sistema inmunitario, como se resume en la [tabla 4-11](#).

Patogenia de la afectación del sistema nervioso central

La patogenia de las manifestaciones neurológicas del sida merece una mención especial porque, además del sistema linfóide, el sistema nervioso es una diana principal de la infección por el VIH. Los macrófagos y las células que pertenecen a la línea de monocitos y macrófagos (microglia) son los tipos celulares que resultan infectados predominantemente por el VIH en el cerebro. Es muy probable que el virus sea transportado al cerebro por monocitos infectados (así, las muestras de VIH aislado en el cerebro son casi exclusivamente del tipo R5). No obstante, sigue sin comprenderse totalmente el mecanismo del daño cerebral inducido por el VIH. Dado que las neuronas no resultan infectadas por el VIH y que la extensión de las alteraciones neuropatológicas es, con frecuencia, menor de lo que se podría esperar, dada la intensidad de los síntomas neurológicos, la mayoría de los expertos creen que el déficit neurológico está causado indirectamente por productos víricos y factores solubles (p. ej., citocinas como el TNF) producidos por los macrófagos/microglia. Además, el óxido nítrico inducido en las células neuronales por la proteína gp41 y el daño directo de las neuronas por la gp120 del VIH se han sugerido como mecanismos patógenos.

RESUMEN

Ciclo vital del VIH y patogenia del sida

- **Entrada del VIH en las células:** requiere CD4 y correceptores, que son receptores para quimiocinas; implica la unión de la gp120 vírica y la fusión con la célula mediada por la proteína vírica gp41; las principales dianas celulares son linfocitos T CD4+ colaboradores, macrófagos y CD
- **Replicación vírica:** el genoma del provirus se integra en el ADN de la célula huésped; la expresión génica vírica es desencadenada por estímulos que activan las células infectadas (p. ej., microbios infecciosos, citocinas producidas durante las respuestas inmunitarias normales)
- **Progresión de la infección:** infección aguda de los linfocitos T de las mucosas y CD; viremia con diseminación del virus; infección latente de las células en el tejido linfóide; replicación vírica continuada y pérdida progresiva de linfocitos T CD4+

- **Mecanismos del déficit inmunitario:**
 - Pérdida de linfocitos T CD4+: muerte de linfocitos T durante la replicación vírica y la gemación (similar a otras infecciones citopáticas); apoptosis como consecuencia de la estimulación crónica; disminución de la producción tímica; defectos funcionales
 - Funciones defectuosas de los macrófagos y de las CD
 - Destrucción de la arquitectura de los tejidos linfoides (tardía)

Evolución natural y curso clínico

El curso clínico de la infección por el VIH puede comprenderse mejor en términos de una influencia recíproca entre el VIH y el sistema inmunitario. Se reconocen tres fases que reflejan la dinámica de la interacción virus-huésped: 1) una fase aguda temprana; 2) una fase crónica media, y 3) una fase de crisis final (fig. 4-30).

- La *fase aguda* representa la respuesta inicial de un adulto inmunocompetente a la infección por el VIH. Clínicamente, es una enfermedad autolimitada que se desarrolla en el 50-70% de los adultos de 3 a 6 semanas después de la infección; se caracteriza por síntomas inespecíficos, como faringitis, mialgias, fiebre, exantemas y, en ocasiones, meningitis aséptica. Esta fase se caracteriza también por unos elevados niveles de producción vírica, viremia y diseminación generalizada a los tejidos linfoides periféricos, habitualmente con una modesta reducción de los linfocitos T CD4+. Sin embargo, pronto se desarrolla una respuesta inmunitaria específica frente al virus, manifestada por seroconversión (por lo general, entre 3 y 17 semanas después de la exposición) y por el desarrollo de linfocitos citotóxicos CD8+ específicos del virus. Cuando cede la viremia, prácticamente se produce la normalización de las cifras de linfocitos T CD4+. Sin embargo, la reducción del virus en plasma no es indicativa

del final de la replicación vírica, que continúa en el interior de los linfocitos T CD4+ y macrófagos en los tejidos (sobre todo órganos linfoides).

- La *fase crónica* media representa un estadio de relativa contención del virus. El sistema inmunitario está, en gran medida, intacto en este momento, pero hay una replicación continuada del VIH que puede durar varios años. Los pacientes están asintomáticos o presentan una linfadenopatía persistente, y muchos presentan infecciones oportunistas «menores», como aftas (*Candida*) o herpes zóster. Durante esta fase, la replicación vírica en los tejidos linfoides continúa sin disminuir, por tanto, no existe una latencia microbiológica verdadera en la infección por el VIH. El recambio vírico extenso se asocia a una pérdida continuada de linfocitos CD4+, pero una gran proporción de linfocitos CD4+ es recuperada y la reducción de linfocitos CD4+ en la sangre periférica es modesta. Después de un período prolongado y variable, la cifra de linfocitos CD4+ comienza a disminuir, la proporción de linfocitos CD4+ supervivientes infectadas con el VIH aumenta y las defensas del huésped se reducen. La linfadenopatía persistente con síntomas generales significativos (fiebre, exantema, fatiga) refleja el comienzo de la descompensación del sistema inmunitario, la escalada de la replicación vírica y el comienzo de la fase de «crisis».
- El final, la *fase de crisis*, se caracteriza por una desestructuración extremadamente grave de las defensas del huésped, un acusado aumento de la viremia y enfermedad clínica. Típicamente, los pacientes presentan fiebre de más de 1 mes de duración, fatiga, pérdida de peso y diarrea; el recuento de linfocitos CD4+ está disminuido por debajo de 500 células/ μ l. Después de un intervalo variable, los afectados padecen infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias y/o manifestaciones neurológicas (las denominadas enfermedades definitorias de sida), y se dice que el paciente presenta sida florido. Incluso si las enfermedades definitorias de sida no son manifestas, las directrices de los Centers for Disease

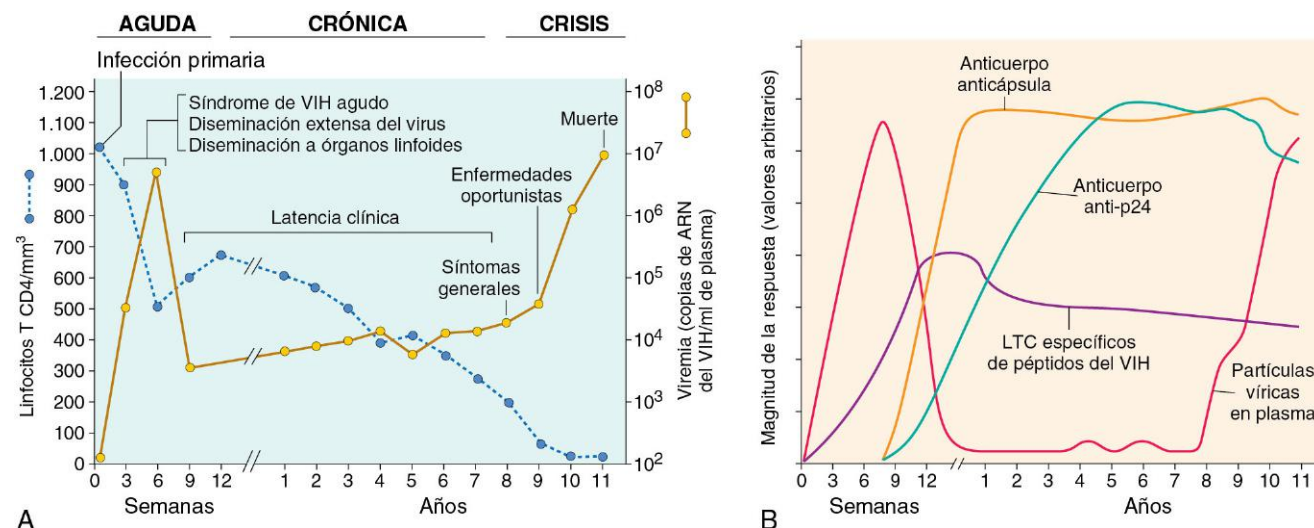


Figura 4-30 Respuesta clínica e inmunitaria a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). **A.** Curso clínico. El período inicial después de la infección primaria se caracteriza por la diseminación del virus, el desarrollo de una respuesta inmunitaria al VIH y, a menudo, un síndrome vírico agudo. La replicación del virus continúa durante el período de latencia clínica, y la cifra de linfocitos T CD4+ disminuye gradualmente hasta que alcanza un valor crítico por debajo del cual existe un riesgo importante de enfermedades asociadas al sida. **B.** Respuesta inmunitaria a la infección por el VIH. La respuesta de los linfocitos T citotóxicos (LTC) al VIH se detecta 2-3 semanas después de la infección inicial y alcanza su máximo a las 9-12 semanas. En este tiempo se produce una importante expansión de clones de linfocitos T CD8+ específicos del virus, y hasta el 10% de los LTC del paciente pueden ser específicos del VIH a las 12 semanas. La respuesta inmunitaria humoral al VIH alcanza su máximo aproximadamente a las 12 semanas.

(A, reproducido a partir de Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. En Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1791.)

Control and Prevention (CDC) definen que un individuo infectado por el VIH con recuentos de linfocitos CD4+ menores o iguales a 200 células/ μ l tiene sida.

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con infección por el VIH desarrollan sida después de una fase crónica de 7-10 años de duración. Las excepciones las constituyen los individuos que padecen una rápida progresión y aquellos en los que la misma no se produce a largo plazo. En los que tienen una rápida progresión, la fase media crónica acontece 2-3 años después de la infección primaria. Los que no padecen la progresión (menos del 5% de las personas infectadas) se definen como individuos infectados por el VIH que permanecen asintomáticos durante 10 años o más, con recuentos estables de CD4+ y cifras bajas de viremia plasmática; debe destacarse que el sida se desarrolla, a la largo plazo, en la mayoría de estos pacientes, aunque después de una latencia clínica muy prolongada. A pesar de que se han realizado numerosos estudios, no se conoce la razón de esta ausencia de progresión.

Dado que la contención inmunitaria se asocia a una disminución en los recuentos de los linfocitos T CD4+, la clasificación de los CDC de la infección por el VIH estratifica a los pacientes en tres categorías en función de los recuentos de linfocitos T CD4+: más de 500, entre 200 y 500, y menos de 200 células/ μ l. Generalmente, los pacientes del primer grupo están asintomáticos; recuentos inferiores a 500 células/ μ l se asocian a síntomas tempranos, y cifras de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/ μ l, a una intensa inmunodepresión. En cuanto al tratamiento clínico, los recuentos de linfocitos CD4+ son un importante complemento para las determinaciones de la carga vírica del VIH. Sin embargo, la significación de estas dos determinaciones es ligeramente diferente: mientras que los recuentos de linfocitos CD4+ indican el estado de la enfermedad del paciente en el momento de la determinación, la carga vírica proporciona información sobre la dirección en la que progresa la enfermedad.

Aunque puede decirse que este resumen del curso clínico es cierto en los casos no tratados o resistentes, el tratamiento antirretrovírico desarrollado más recientemente ha modificado la evolución de la enfermedad y ha reducido mucho la incidencia de infecciones oportunistas graves (como la neumonía por *Pneumocystis*) y de tumores (como el SK). Sin embargo, los tratamientos existentes no eliminan totalmente el virus y la enfermedad puede reaparecer si se interrumpe su administración. Tampoco sabemos si se diseminarán las cepas de virus resistentes a fármacos.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH varían desde una enfermedad aguda leve a una grave. Dado que ya hemos descrito antes las características clínicas destacadas de las fases aguda, temprana y crónica media de la infección, a continuación solo resumimos las manifestaciones clínicas de la fase terminal, el sida florido.

En EE.UU., el paciente adulto típico con sida presenta fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatía generalizada, múltiples infecciones oportunistas, enfermedad neurológica y, en muchos casos, neoplasias secundarias. Las infecciones y neoplasias incluidas en la tabla 4-12 forman parte de la definición del sida.

Infecciones oportunistas. Las infecciones oportunistas han explicado aproximadamente el 80% de las muertes en pacientes con sida. Su espectro cambia constantemente y su incidencia disminuye de forma notable como resultado de un tratamiento antirretrovírico de gran actividad más efectivo. Aportamos un breve resumen de las infecciones oportunistas seleccionadas.

La neumonía producida por el hongo oportunista *Pneumocystis jiroveci* (que representa una reactivación de una infección latente previa) es la característica dominante en muchos casos, aunque su incidencia está disminuyendo como consecuencia de

Tabla 4-12 Infecciones oportunistas y neoplasias definitorias del sida encontradas en pacientes con infección por el VIH

Infecciones
Infecciones protozoarias y helmínticas
Criptosporidiosis o isosporidiosis (enteritis)
Neumocistosis (neumonía o infección diseminada)
Toxoplasmosis (neumonía o infección del SNC)
Infecciones fúngicas
Candidiasis (esofágica, traqueal o pulmonar)
Criptococosis (infección del SNC)
Coccidioidomicosis (diseminada)
Histoplasmosis (diseminada)
Infecciones bacterianas
Micobacteriosis («atípica», p. ej., <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , diseminada o extrapulmonar; <i>M. tuberculosis</i> , pulmonar o extrapulmonar)
Nocardiosis (neumonía, meningitis, diseminada)
Infecciones diseminadas por <i>Salmonella</i>
Infecciones víricas
Citomegalovirus (infecciones pulmonares, intestinales, retinitis del SNC)
Virus del herpes simple (localizadas o diseminadas)
Virus varicela zóster (localizadas o diseminadas)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Neoplasias
Sarcoma de Kaposi
Linfoma cerebral primario
Cáncer infiltrante del cuello uterino

SNC, sistema nervioso central.

los regímenes profilácticos efectivos. El riesgo de desarrollo de esta infección es extraordinariamente elevado en individuos con menos de 200 linfocitos T CD4+/ μ l. Muchos pacientes presentan una infección oportunista distinta a la neumonía por *P. jiroveci* (v. tabla 4-12). Entre las más frecuentes figuran la candidiasis mucosa de repetición, la infección diseminada por CMV (sobre todo enteritis y retinitis), infección por herpes simple con importantes úlceras orales y perianales e infección diseminada por *M. tuberculosis* y micobacterias atípicas (*Mycobacterium avium-intracellulare*). La epidemia de sida ha causado un resurgimiento de la tuberculosis en EE. UU. Aunque en la mayoría de los casos representa una reactivación, la frecuencia de nuevas infecciones está también aumentando. Mientras que *M. tuberculosis* se manifiesta en el inicio del curso del sida, las infecciones con micobacterias atípicas se observan en una fase tardía del curso de la enfermedad por el VIH, por lo general en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4+/ μ l. La toxoplasmosis es la infección secundaria más común del SNC, y la meningitis criptocócica es también bastante frecuente. La diarrea persistente, habitual en pacientes con sida, está causada frecuentemente por infecciones producidas por *Cryptosporidium* o *Isospora belli*, pero también pueden hallarse implicadas especies de *Salmonella* y *Shigella*. Debido a la menor inmunidad humoral, los pacientes con sida son susceptibles de padecer infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

Neoplasias. Los pacientes con sida tienen una incidencia alta de algunos tumores, en particular el SK, linfomas no hodgkinianos y cáncer de cuello uterino en las mujeres. La característica común a todas esas neoplasias malignas variadas es que las células tumorales suelen estar infectadas por un virus oncógeno. La base del aumento de riesgo de procesos malignos asociados a virus es multifactorial, pero la inmunidad defectuosa de los linfocitos T parece ser el factor contribuyente predominante.

El SK, un tumor vascular que es muy poco frecuente fuera de este entorno en EE. UU. (v. capítulo 9), era antes la neoplasia maligna más frecuente en los pacientes con sida, pero en la actualidad su incidencia ha disminuido significativamente con el tratamiento antirretrovírico. Este tumor es mucho más frecuente en los hombres homosexuales o bisexuales que en los consumidores de drogas por vía intravenosa o en los pacientes que pertenecen a otros grupos de riesgo. Las lesiones pueden surgir precozmente, antes que el compromiso del sistema inmunitario, o en estadios avanzados de la infección por el VIH. A diferencia de las lesiones de los casos esporádicos del SK, las que se presentan en pacientes con sida son multicéntricas y tienden a ser más agresivas. Pueden afectar a la piel, a las mucosas, al tubo digestivo, a los ganglios linfáticos y a los pulmones, y contienen células fusiformes que comparten algunas características con las células endoteliales y musculares lisas. Se cree que representan células endoteliales linfáticas o mesenquimatosas que pueden llegar a formar canales vasculares. En los distintos pacientes, las lesiones son monoclonales u oligoclonales, o incluso policlonales, una característica poco frecuente que comparten otras proliferaciones dirigidas por virus oncógenos como algunas proliferaciones de linfocitos B relacionadas con el VEB.

El SK es consecuencia de la infección por un virus del herpes del SK (VHSK) o virus del herpes humano 8 (VHH-8). Se desconocen los mecanismos por los que el virus causa la proliferación vascular. Una hipótesis es que el VHSK infecta las células endoteliales linfáticas u otras células y, junto a las citocinas producidas por las células inmunitarias infectadas por el VIH, estimula la proliferación de las células endoteliales. El genoma del VHSK contiene homólogos de varios oncogenes y citocinas humanas que pueden contribuir al crecimiento y supervivencia de los vasos en proliferación.

Los *linfomas no hodgkinianos de linfocitos B* son el segundo tipo más frecuente de tumores asociados a sida. Son muy agresivos y más frecuentes en caso de inmunodepresión grave, y afectan a varios territorios extraganglionares. El cerebro es la localización extraganglionar más frecuente en la infección avanzada por el VIH y, por tanto, el linfoma primario cerebral es considerado una enfermedad definitoria de sida. Cerca del 100% de los linfomas cerebrales están relacionados con el VEB frente a solo el 30-40% de los linfomas que se presentan al inicio de la infección por el VIH. Esta diferencia resalta la contribución de otros factores, como la hiperestimulación crónica de linfocitos B, al riesgo de linfoma en las personas infectadas por el VIH. Otro linfoma menos frecuente relacionado con el sida es el linfoma primario con derrame, que crece exclusivamente en cavidades corporales y se manifiesta como derrames pleurales, peritoneales o pericárdicos. Este tumor poco frecuente siempre se asocia a VHSK y, en muchos casos, las células tumorales están coinfectadas por el VHSK y el VEB.

La incidencia de *carcinoma de cuello uterino* también está aumentada en pacientes con sida. Esta correlación se atribuye a la elevada prevalencia de infección por el virus del papiloma humano entre los pacientes con sida, cuyos sistemas inmunitarios están comprometidos. Este virus parece estar estrechamente asociado al carcinoma epidermoide de cuello uterino y sus lesiones precursoras, la displasia cervical y el carcinoma *in situ* (v. capítulo 18). Por tanto, la exploración ginecológica debería formar parte de la evaluación sistemática de las mujeres infectadas por el VIH.

En general, la incidencia de los «cánceres definitorios de sida» clásicos —SK, tumores asociados al VEB y cáncer de cuello uterino— ha disminuido significativamente con el uso del tratamiento antirretrovírico, pero, de hecho, la incidencia relativa de otros tumores que se consideran «cánceres no definitorios de sida» está aumentando. De este último grupo forman parte el cáncer de hígado, el cáncer anal y el linfoma de Hodgkin, todos ellos tipos de tumores asociados a varias infecciones víricas.

Afectación del SNC. La afectación del SNC es una manifestación frecuente e importante del sida. En la autopsia, el 90% de los

pacientes muestran alguna forma de afectación neurológica, y el 40-60% tienen una disfunción neurológica clínicamente manifiesta. De modo significativo, en algunos sujetos las manifestaciones neurológicas pueden ser la única o más temprana característica de presentación de la infección por el VIH. Además de las infecciones oportunistas y de neoplasias, se producen varias alteraciones neuropatológicas graves determinadas por el virus, entre las que se encuentran la meningitis aséptica que se produce en el momento de la seroconversión, la mielopatía vacuolar, las neuropatías periféricas y, muy comúnmente, una encefalopatía progresiva designada clínicamente como complejo sida-demencia (v. capítulo 22).

Desde la aparición del sida en 1981, los esfuerzos concertados de epidemiólogos, inmunólogos y biólogos moleculares han dado lugar a avances espectaculares en nuestra comprensión de este trastorno. Sin embargo, a pesar de todo este progreso, el

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos en los tejidos (a excepción de las lesiones cerebrales) no son específicos ni diagnósticos. En general, las características anatomopatológicas del sida son las de infecciones oportunistas generalizadas, el SK y los tumores linfoides. La mayoría de estas lesiones se describen en otra parte de esta obra, ya que se producen también en pacientes que no tienen infección por el VIH. Para valorar la naturaleza característica de las lesiones en el SCN, se describen en el contexto de otros trastornos que afectan al cerebro (v. capítulo 22). Aquí nos centramos en los cambios producidos en los órganos linfoides.

Las muestras de biopsia de ganglios linfáticos hipertrofiados en los estadios tempranos de la infección por el VIH ponen de manifiesto una **acusada hiperplasia folicular** (v. capítulo 11). Las áreas medulares contienen abundantes **células plasmáticas**. Estos cambios, que afectan principalmente a las áreas de linfocitos B en el ganglio, son la representación morfológica de la activación policlonal de linfocitos B y de la hipergammaglobulinemia observada en los pacientes con sida. Además de los cambios en los folículos, los senos muestran un aumento de la celularidad, debido, principalmente, a un incremento en el recuento de macrófagos, pero también a la contribución de los linfoblastos B y de las células plasmáticas. Se puede demostrar la presencia de partículas del VIH en el interior de los centros germinales, concentrados en las proyecciones vellosas de las CD foliculares. El ADN vírico también puede detectarse en los macrófagos y linfocitos T CD4+.

Con la progresión de la enfermedad, el frenesí proliferativo de los linfocitos B da vía a un patrón de evolución folicular intensa y de disminución de linfocitos generalizada. La trama organizada de CD foliculares se desestructura y puede, incluso, producirse la hialinización de los folículos. Estos ganglios linfáticos «quemados» son atróficos y pequeños, y pueden albergar numerosos patógenos oportunistas. Debido a la profunda inmunodepresión, la respuesta inflamatoria a las infecciones, tanto en los ganglios linfáticos como en localizaciones extraganglionares, puede ser escasa o atípica. Por ejemplo, con una intensa inmunodepresión, las micobacterias no provocan formación de granulomas porque no hay linfocitos CD4+. En los ganglios linfáticos y en otros órganos, la presencia de agentes infecciosos puede ser difícil de demostrar sin la aplicación de tinciones especiales. Como podría esperarse, el agotamiento linfoide no queda confinado a los ganglios; en los posteriores estadios del sida, el bazo y el timo parecen ser también «tierras yermas».

Los linfomas no hodgkinianos, que a menudo afectan a localizaciones extraganglionares como el cerebro, son principalmente neoplasias malignas agresivas de linfocitos B (v. capítulo 11).

pronóstico de los pacientes con sida sigue siendo malo. Aunque la tasa de mortalidad ha comenzado a reducirse en EE. UU. gracias al empleo de potentes combinaciones de antirretrovíricos, todos los pacientes tratados siguen portando ADN vírico en sus tejidos linfoides. ¿Puede haber una curación con el virus persistente? Aunque se han realizado muchos esfuerzos para elaborar una vacuna, aún hay que salvar muchos obstáculos antes de que una profilaxis o un tratamiento basado en una vacuna se conviertan en una realidad. Los análisis moleculares han puesto de manifiesto un grado alarmante de variación en las muestras víricas de los pacientes, lo que dificulta aún más desarrollar una vacuna. Otra complicación es que todavía no se comprende completamente la naturaleza de la respuesta inmunitaria protectora. En consecuencia, en la actualidad, las medidas de prevención y salud pública efectivas, combinadas con el tratamiento antirretrovírico, son los pilares principales en la lucha contra el sida.

AMILOIDOSIS

La amiloidosis es una afección asociada a numerosos trastornos hereditarios e inflamatorios en la que depósitos extracelulares de proteínas fibrilares son responsables de daño tisular y del compromiso funcional. Estas fibrillas anómalas son producidas por la agregación de proteínas mal plegadas (que son solubles en su configuración plegada normal). Los depósitos fibrilares se unen a una amplia variedad de proteoglicanos y glucosaminoglucanos, incluidos el sulfato de heparano y el sulfato de dermatano, y proteínas plasmáticas, sobre todo el componente P del amiloide sérico (SAP). La presencia de abundantes grupos de azúcares cargados en estas proteínas adsorbidas da a los depósitos unas características tintoriales de las que se pensó que se parecían al almidón (amilosa). Por este motivo los depósitos se llamaron «amiloides», nombre que está firmemente consolidado, a pesar de que, en la actualidad, se sabe que los depósitos no guardan relación alguna con el almidón.

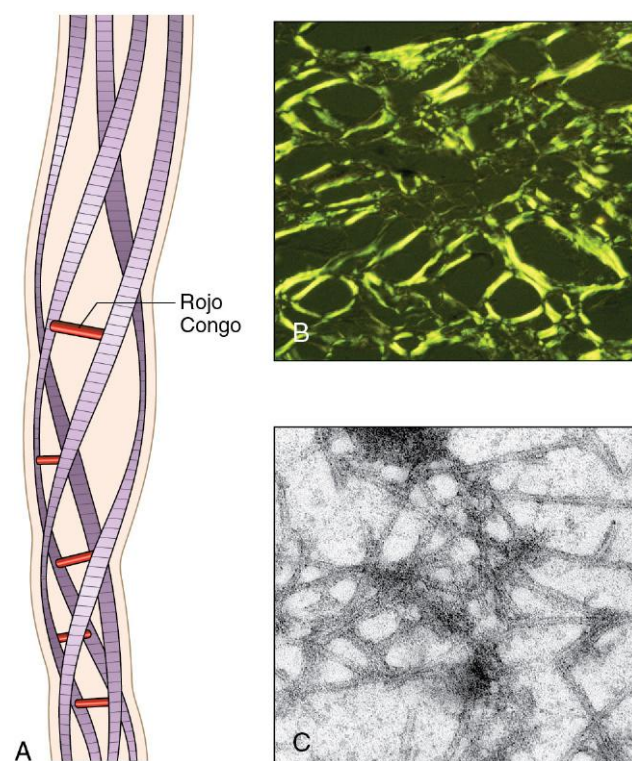


Figura 4-31 Estructura del amiloide. **A.** Diagrama esquemático de una fibra de amiloide que muestra fibrillas (se muestran cuatro, pero puede haber hasta seis) enrolladas unas sobre otras con una unión espaciada regular del colorante rojo Congo. **B.** La tinción con rojo Congo muestra una birrefringencia de color verde manzana a la luz polarizada, característica diagnóstica de la amiloide. **C.** Microfotografía electrónica de fibrillas de amiloide de 7,4-10 nm.

(Reproducido a partir de Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583-596, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

PATOGENIA DEL DEPÓSITO DE AMILOIDE

La amiloidosis es, fundamentalmente, un trastorno de plegamiento proteico anómalo.

El amiloide no es una proteína estructuralmente homogénea, aunque tiene siempre el mismo aspecto morfológico. De hecho, pueden agregarse más de 20 proteínas (en el último recuento, 23) y formar fibrillas con el aspecto de amiloide. Con independencia de su origen, todos los depósitos de amiloide están compuestos por fibrillas no ramificadas, de 7,5-10 nm de diámetro, cada una formada por cadenas polipeptídicas de láminas β cruzadas (fig. 4-31). El colorante rojo Congo se une a estas fibrillas y produce un dichroísmo (birrefringencia) rojo-verde, que normalmente se utiliza para identificar los depósitos de amiloide en los tejidos.

La amiloidosis es consecuencia del plegamiento anómalo de proteínas que se depositarán como fibrillas en los tejidos extracelulares y alterarán la función normal. Esas proteínas mal plegadas suelen ser degradado en el compartimento intracelular, en los proteosomas, o en el extracelular, por los macrófagos. Parece que, en la amiloidosis, esos mecanismos de control de calidad fracasan y se permite que la proteína mal plegada se acumule fuera de las células. Las proteínas mal plegadas a menudo son inestables y se asocian entre sí, con lo que, finalmente, provocan la formación de oligómeros y fibrillas que se depositan en los tejidos. Las diversas afecciones que se asocian a amiloidosis son, probablemente, y en todos los casos, el resultado de la producción excesiva de proteínas que

son propensas a sufrir un plegamiento anómalo (fig. 4-32). Las proteínas que forman el amiloide se engloban en dos categorías generales: 1) proteínas normales que tienen una tendencia inherente a plegarse de forma inadecuada, se asocian para formar fibrillas y lo hacen cuando se producen en cantidades aumentadas, y 2) proteínas mutadas que son propensas al plegamiento anómalo y a la agregación posterior. De las muchas formas bioquímicamente distintas de las proteínas amiloides que se han identificado, tres son las más habituales:

- La **proteína AL (cadena ligera de amiloide)** se produce en las células plasmáticas y está compuesta por las cadenas ligeras completas de inmunoglobulinas, los fragmentos aminoterminales de las cadenas ligeras o ambos. Por motivos que se desconocen, solo algunos tipos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas son propensas a formar agregados. Como cabría esperar, el depósito de la proteína fibrilar amiloide de tipo AL se asocia a alguna forma de proliferación monoclonal de linfocitos B. También se ha propuesto la degradación defectuosa como base para la formación de fibrillas, y quizá algunas cadenas ligeras sean resistentes a la proteólisis completa. No obstante, en los depósitos de amiloide no se encuentra ningún motivo secuencial peculiar de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas.
- La **fibrilla AA (asociada al amiloide)** es una proteína única distinta de las inmunoglobulinas derivada de un precursor sérico de mayor tamaño (12 kDa) denominado proteína SAA (del inglés *serum amyloid-associated*, «asociada al amiloide sérico»), que es sintetizada en los hepatocitos

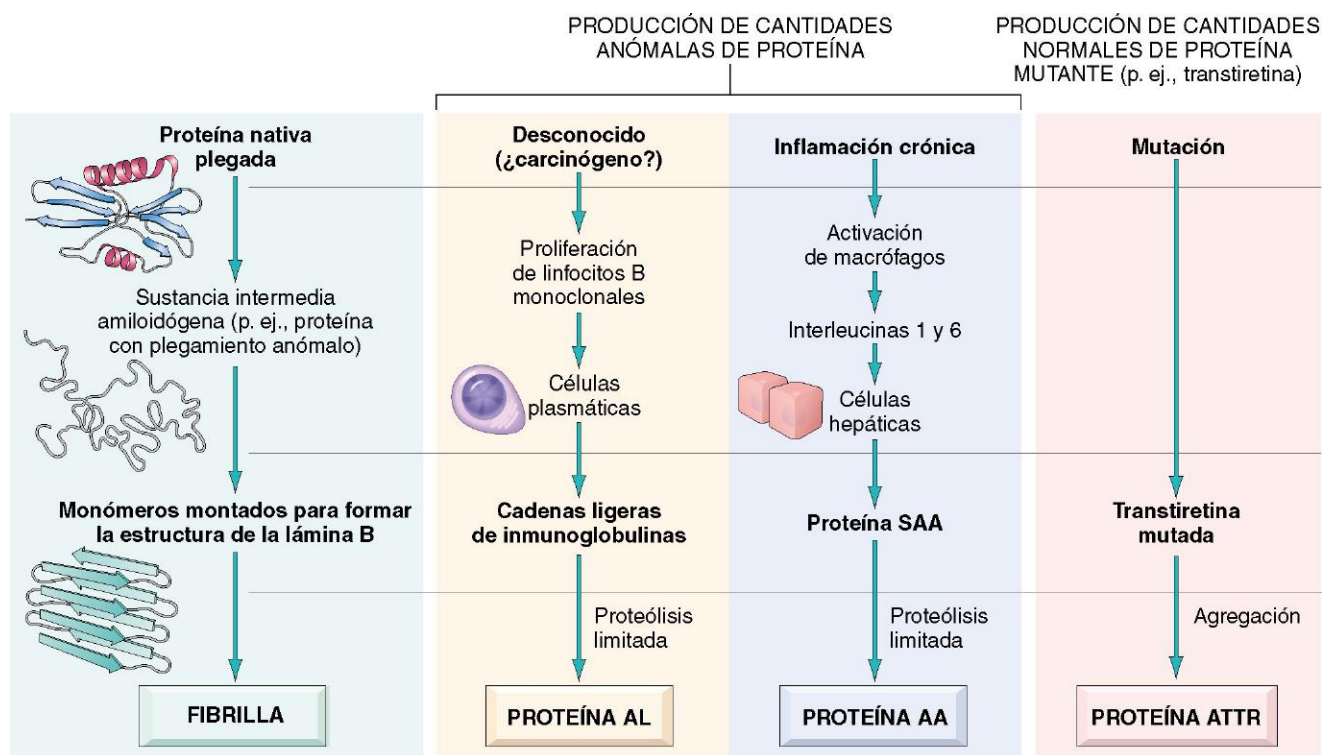


Figura 4-32 Patogenia de la amiloidosis. Mecanismos propuestos como base del depósito de las formas principales de las fibrillas de amiloide.

bajo la influencia de citocinas, como IL-6 e IL-1, producidas durante la inflamación. En consecuencia, la inflamación de larga evolución provoca concentraciones elevadas de SAA y, en último término, la forma AA de depósitos de amiloide. No obstante, el aumento de la producción de SAA, en sí misma, no es suficiente para provocar el depósito de amiloide. La elevación de las concentraciones de SAA sérica es una característica común de los estados inflamatorios pero, en la mayoría de los casos, no provoca amiloidosis. Hay dos posibles explicaciones para ello. Según uno de los puntos de vista, la SAA normalmente es degradada hasta subproductos solubles por la acción de enzimas derivadas de los monocitos. Cabe pensar que las personas que desarrollan amiloidosis presentan un defecto enzimático que da lugar a la degradación incompleta de la SAA, con lo que se generan moléculas insolubles de AA. La otra posibilidad es que haya una anomalía estructural determinada genéticamente en la propia molécula de SAA que la haga resistente a la degradación por los macrófagos.

- El **amiloide A β** se encuentra en las lesiones cerebrales de la enfermedad de Alzheimer. El A β es un péptido de 4 kDa que constituye la parte central de las placas cerebrales y de los depósitos de amiloide en los vasos cerebrales en esta enfermedad. La proteína A β deriva de una glucoproteína transmembranosa mucho mayor, denominada proteína precursora de amiloide (APP, del inglés *amyloid precursor protein*) (v. capítulo 22).

Se han encontrado otras proteínas en los depósitos de amiloide en varios contextos clínicos:

- La **transtiretina (TTR)** es una proteína sérica normal que se une a tiroxina y retinol para transportarlos, de ahí su nombre. Las mutaciones de la codificación genética de la TTR pueden alterar su estructura y hacen que la proteína sea propensa al plegamiento anómalo y a la agregación, así

como resistente a la proteólisis. Estas anomalías conducen a la formación de agregados que se depositan como amiloide. Las enfermedades resultantes se conocen como polineuropatías amiloides familiares. La TTR también se deposita en el corazón de las personas de edad avanzada (amiloidosis sistémica senil). En esos casos, la proteína es estructuralmente normal, pero se acumula en concentraciones elevadas. Algunos casos de amiloidosis familiar se asocian a depósitos de lisozima mutante.

- La **β_2 -microglobulina**, un componente de moléculas del CPH de clase I y una proteína sérica normal, ha sido identificada como la subunidad de la fibrilla amiloide (A β_2 m) en la amiloidosis, que complica el curso de los pacientes sometidos a hemodiálisis de larga duración. Las fibras A β_2 m son estructuralmente similares a la proteína β_2 m normal. Esta proteína está presente en concentraciones elevadas en el suero de los pacientes con nefropatía y se retiene en la circulación porque no se filtra de modo eficiente a través de las membranas de diálisis. En algunas series, hasta el 60-80% de los pacientes en diálisis a largo plazo desarrollan depósitos de amiloide en las membranas sinoviales, articulaciones y vainas tendinosas.
- También se han descrito depósitos de amiloide derivados de diversos precursores, como hormonas (procalcitonina) y queratina.

Clasificación de la amiloidosis

Dado que una forma bioquímica de amiloide dada (p. ej., AA) puede asociarse a depósito de amiloide en diversos contextos clínicos, a continuación se describe la clasificación bioquímica y clínica combinada (tabla 4-13). La amiloidosis puede ser sistémica (generalizada), cuando se afectan varios órganos, o

Tabla 4-13 Clasificación de la amiloidosis

Categoría clínico-patológica	Enfermedades asociadas	Proteína fibrilar mayor	Proteína precursora químicamente relacionada
Amiloidosis sistémica (generalizada)			
Discrasias del inmunocito con amiloidosis (amiloidosis primaria)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de células plasmáticas	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas, principalmente de tipo λ
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria)	Afecciones inflamatorias crónicas	AA	SAA
Amiloidosis asociada a la hemodiálisis	Insuficiencia renal crónica	A β_2 m	β_2 -microglobulina
Amiloidosis hereditaria			
Fiebre mediterránea familiar		AA	SAA
Neuropatías asociadas a amiloidosis familiar (varios tipos)		ATTR	Transtiretina
Amiloidosis senil		ATTR	Transtiretina
Amiloidosis localizada			
Cerebral senil	Enfermedad de Alzheimer	A β	APP
Endocrina			
Carcinoma medular de la glándula tiroides		A Cal	Calcitonina
Islotes de Langerhans	Diabetes de tipo 2	AIAPP	Péptido amiloide de los islotes
Amiloidosis auricular aislada		AANF	Factor natriurético auricular

localizada, cuando los depósitos se limitan a un solo órgano, como el corazón. A partir de las características clínicas, el patrón sistémico o generalizado se clasifica, a su vez, en *amiloidosis primaria*, cuando se asocia a una proliferación monoclonal de células plasmáticas, y en *amiloidosis secundaria*, si se produce como una complicación de un proceso crónico inflamatorio o destructivo tisular subyacente. La amiloidosis hereditaria o familiar constituye un grupo independiente y heterogéneo, con diversos patrones de afectación orgánica.

Amiloidosis primaria: discrasias inmunocticas con amiloidosis

El amiloide de esta categoría normalmente sigue una distribución sistémica y es de tipo AL. Es la forma más frecuente de amiloidosis, de la que se describen unos 3.000 casos nuevos cada año en EE. UU. En alguno de esos casos existe una proliferación monoclonal de células plasmáticas, fácilmente identificable. La forma mejor definida es la aparición de la amiloidosis sistémica en el 5-15% de los pacientes con mieloma múltiple, un tumor de células plasmáticas caracterizado por lesiones osteolíticas múltiples distribuidas por todo el sistema esquelético (v. capítulo 11). Las células plasmáticas malignas sintetizan típicamente cantidades anómalas de una única inmunoglobulina específica (gammapatía monoclonal) que produce un pico de proteína M (mieloma) en la electroforesis sérica. Además de la síntesis de moléculas enteras de inmunoglobulinas, las células plasmáticas también pueden sintetizar y segregar las cadenas ligeras λ o κ , también conocidas como proteínas de Bence Jones. Gracias a su pequeño tamaño molecular, esas proteínas también son excretadas con frecuencia en orina. Casi todos los pacientes con mieloma que desarrollan amiloidosis tienen proteínas de Bence Jones en suero, orina o ambos. No obstante, la amiloidosis se desarrolla solo en el 6-15% de los sujetos con mieloma que tienen cadenas ligeras libres. Evidentemente, la presencia de proteínas de Bence Jones, aunque necesaria, no es por sí misma suficiente para producir amiloidosis. Otras variables, como el tipo de cadena ligera producida y su catabolismo, contribuyen al «potencial amiloidógeno» e influyen en el depósito de las proteínas de Bence Jones.

La gran mayoría de los pacientes con amiloide AL no tienen mieloma múltiple clásico ni otra neoplasia manifiesta de linfocitos B; no obstante, tales casos se clasifican como amilo-

dosis primaria porque sus características clínicas derivan de los efectos del depósito de amiloide sin otra enfermedad asociada. En la práctica totalidad de los casos, los afectados tienen una modesta elevación en el número de células plasmáticas en la médula ósea y en el suero o en la orina se pueden encontrar inmunoglobulinas monoclonales o cadenas ligeras libres. Está claro que estos pacientes tienen una proliferación monoclonal de células plasmáticas de base en la que la producción de una proteína anómala, más que la producción de masas tumorales, es la manifestación predominante.

Amiloidosis sistémica reactiva

Los depósitos de amiloide en este patrón tienen una distribución sistémica y están compuestos por proteína AA. Esta categoría fue previamente denominada amiloidosis secundaria porque es *debida a una afección inflamatoria crónica*. La característica común en la mayoría de los casos de amiloidosis sistémica reactiva es una lesión celular prolongada que se produce en un espectro de afecciones inflamatorias crónicas de naturaleza infecciosa y no infecciosa. En el pasado, la tuberculosis, las bronquiectasias y la osteomielitis crónica eran las causas más comunes; con la llegada de tratamientos antimicrobianos efectivos, la amiloidosis sistémica reactiva se observa más frecuentemente en el contexto de una inflamación crónica causada por enfermedades autoinmunitarias (p. ej., AR, espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal). La AR se asocia de forma más frecuente al desarrollo de amiloidosis y el depósito de amiloide se observa hasta en el 3% de estos pacientes. Las infecciones cutáneas crónicas causadas por «inyección subcutánea» de narcóticos también se asocian al depósito de amiloide. Por último, la amiloidosis sistémica reactiva puede producirse también en asociación a tumores no derivados de células inmunitarias, y las dos formas más frecuentes son el carcinoma de células renales y el linfoma de Hodgkin.

Amiloidosis familiar (hereditaria)

Se han descrito varias formas familiares de amiloidosis; la mayoría son infrecuentes y se dan en áreas geográficas limitadas. La mejor caracterizada es una afección autosómica recesiva denominada fiebre mediterránea familiar, un trastorno febril

caracterizado por crisis de fiebre, acompañada de inflamación de las superficies serosas, incluidos el peritoneo, la pleura y la membrana sinovial. Esta enfermedad se encuentra, sobre todo, en individuos de orígenes armenio, judío sefardí y árabe. Se asocia a una afectación tisular generalizada indistinguible de la amiloidosis sistémica reactiva. Las proteínas fibrilares de amiloide están compuestas por proteínas AA, lo que sugiere que esta forma de amiloidosis guarda relación con los brotes repetidos de inflamación que caracterizan la enfermedad. El gen de la fiebre mediterránea familiar se denomina *pirina* y codifica una proteína que forma parte del inflammasoma (v. capítulo 2). Los pacientes tienen una mutación con ganancia de función del gen *pirina* que da lugar a la sobreproducción constitutiva de la citocina proinflamatoria IL-1 y a inflamación persistente.

En contraste con la fiebre mediterránea familiar, un grupo de trastornos familiares autosómicos dominantes se caracteriza por depósito de amiloide, predominantemente en los nervios periféricos y en el sistema vegetativo. Estas polineuropatías asociadas a amiloidosis familiar se han descrito en familias de diferentes partes del mundo —por ejemplo, en Portugal, Japón, Suecia y EE. UU.—. Como se ha mencionado previamente, las fibrillas en estas polineuropatías familiares están compuestas de formas mutantes de TTR (ATTR).

Amiloidosis localizada

En ocasiones, los depósitos de amiloide se hallan limitados a un único órgano o tejido sin afectación de cualquier otra parte del organismo. Los depósitos pueden producir masas nodulares detectables a simple vista o evidentes solo en el examen microscópico. Los depósitos nodulares (que pueden formar tumores) de amiloide se encuentran más frecuentemente en el pulmón, la laringe, la piel, la vejiga urinaria, la lengua y la región periocular. Frecuentemente hay infiltrados de linfocitos y de células plasmáticas en la periferia de estas masas amiloides, lo que lleva a preguntarse si el infiltrado mononuclear es una respuesta al depósito de amiloide o si, en cambio, es responsable de él. Al menos en algunos casos, el amiloide consta de proteína AL y puede, por tanto, representar una forma localizada de amiloide derivado de células plasmáticas.

Amiloide endocrino

Se pueden encontrar depósitos microscópicos de amiloide localizado en ciertos tumores endocrinos, como el carcinoma medular de tiroides, tumores de los islotes pancreáticos, feocromocitomas y carcinomas indiferenciados del estómago, así como de los islotes de Langerhans en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. En estas situaciones, las proteínas amiloidógenas parecen derivar de hormonas polipeptídicas (carcinoma medular) o de proteínas únicas (p. ej., polipéptido amiloide de los islotes).

Amiloide del envejecimiento

Con el proceso de envejecimiento se producen varias formas bien documentadas de depósito de amiloide. La amiloidosis sistémica senil hace referencia al depósito sistémico de amiloide en pacientes de edad avanzada (por lo general, de 70 a 90 años de edad). Dada la afectación predominante y la disfunción relacionada del corazón (que suele manifestarse como miocardiopatía restrictiva y arritmias), esta forma se denomina también *amiloidosis cardíaca senil*. El amiloide en esta forma está compuesto por la molécula de TTR normal. Además, otra forma que afecta de modo predominante solo al corazón es consecuencia del depósito de una forma mutante de TTR. Aproximadamente el 4% de la población negra de EE. UU. es portadora del alelo mutante, y esta miocardiopatía se ha identificado en pacientes tanto homocigóticos como heterocigóticos.

MORFOLOGÍA

No hay patrones sólidos o característicos de distribución por órganos o tejidos de depósitos de amiloide en ninguna de las categorías citadas. No obstante, se pueden realizar algunas generalizaciones. En la amiloidosis secundaria a trastornos inflamatorios crónicos es habitual que se vean afectados los riñones, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, las glándulas suprarrenales y la tiroides, así como otros muchos tejidos. Aunque no puede distinguirse con fiabilidad la amiloidosis primaria de la forma secundaria por su distribución por órganos, afecta con mayor frecuencia al corazón, a los tubos digestivo y respiratorio, a los nervios periféricos, a la piel y a la lengua. Sin embargo, los mismos órganos afectados por la amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria), incluidos los riñones, el hígado y el bazo, también pueden contener depósitos en la forma de la enfermedad asociada a inmunocitos. La localización de los depósitos de amiloide en los síndromes hereditarios es variada. En la fiebre mediterránea, la amiloidosis puede ser generalizada, y afectar a los riñones, a los vasos sanguíneos, al bazo, al tubo respiratorio y (rara vez) al hígado. Puede inferirse la localización del amiloide en los restantes síndromes hereditarios a partir del nombre que reciben estas entidades.

Cualquiera que sea el trastorno clínico, la amiloidosis puede o no ser manifiesta en el examen macroscópico. Con frecuencia no se reconocen las pequeñas cantidades hasta que la superficie del órgano de corte es pintada con yodo y ácido sulfúrico. Con esto se consigue una tinción de color caoba de tonalidad parda de los depósitos de amiloide. Cuando se acumula amiloide en mayores cantidades, el órgano con frecuencia se encuentra hipertrofiado y el tejido se muestra de color gris con una consistencia cérea firme. **Histológicamente, el depósito de amiloide es siempre extracelular y comienza entre las células**, a menudo en relación con las membranas basales. A medida que se acumula amiloide, va atrofiando las células y, con el tiempo, las rodea y las destruye. En la forma asociada a inmunocitos son frecuentes las localizaciones perivasculares y vasculares.

El diagnóstico histológico del amiloide se basa casi completamente en sus características tintoriales. La técnica de tinción utilizada más comúnmente es la del rojo Congo, que bajo la luz ordinaria da un color entre rosa y rojo a los depósitos de amiloide. Con luz polarizada, el amiloide teñido por el rojo Congo muestra la denominada birrefringencia de color verde manzana (fig. 4-33). Esta reacción es compartida por todas las formas de amiloide y se debe a la configuración β -plegada cruzada de las fibrillas de amiloide. Puede obtenerse la confirmación por microscopía electrónica, que pone de manifiesto fibrillas delgadas amorfas no orientadas. También pueden distinguirse los tipos de amiloide AA, AL y ATTR mediante la tinción inmunohistoquímica específica.

Dado que el patrón de afectación de los órganos en las diferentes formas clínicas de la amiloidosis es variable, describimos por separado las afectaciones de cada uno de los principales órganos afectados.

Riñón. La amiloidosis renal es la afectación más frecuente y más grave de la enfermedad. Macroscópicamente, el riñón puede parecer normal o estar demasiado hipertrofiado, pálido, gris y firme; en los casos de larga duración, puede estar reducido de tamaño. Microscópicamente, **los depósitos de amiloide se encuentran principalmente en los glomerulos**, pero también en el tejido intersticial peritubular, así

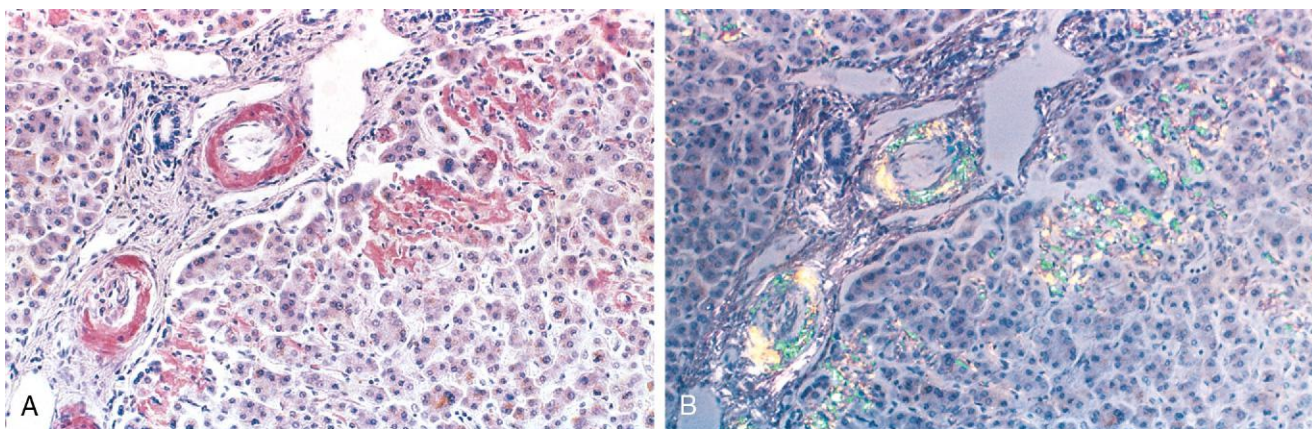


Figura 4-33 Amiloidosis, afectación hepática. **A.** Sección del hígado teñida con rojo Congo que pone de manifiesto depósitos de amiloide de color rosa-rojo en las paredes de los vasos sanguíneos y a lo largo de los sinusoides. **B.** Obsérvese la birrefringencia amarillo-verdosa de los depósitos cuando se observan con microscopio de luz polarizada.

(Por cortesía del Dr. Trace Warrell and Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

como en las paredes de los vasos sanguíneos. En el glomérulo se desarrollan, primero, depósitos focales en el interior de la matriz mesangial y engrosamientos difusos o nodulares de las membranas basales de las asas capilares. Al ir progresando, los depósitos invaden las luces de los capilares y, con el tiempo, se produce la obliteración total del penacho vascular (fig. 4-34, A). Con frecuencia, los depósitos intersticiales peritubulares se asocian a la aparición de cilindros amorfos de color rosa en el interior de las luces tubulares, presumiblemente de naturaleza proteinácea. Se pueden desarrollar depósitos de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos de todos los tamaños, lo que a menudo causa un importante estrechamiento vascular.

Bazo. Frecuentemente, la amiloidosis esplénica provoca una hipertrofia moderada o incluso acusada (200-800 g). Por razones no aclaradas, puede desarrollarse uno de dos patrones. Los depósitos pueden estar virtualmente limitados a los folículos esplénicos y, en el examen macroscópico, producen gránulos similares a la tapioca («bazo en sagú»), o bien la afectación puede localizarse principalmente en los senos esplénicos y extenderse, en último término, a la pulpa esplénica, formando así depósitos grandes a modo de láminas («bazo lardáceo»). En ambos patrones, el bazo tiene una

consistencia firme. La presencia de sangre en los sinusoides esplénicos suele conferir un color rojizo a los depósitos céreos y friables.

Hígado. La amiloidosis del hígado puede causar una hipertrofia masiva (hasta 9.000 g). En estos casos avanzados, el hígado está extremadamente pálido, grisáceo y céreo, tanto en la superficie externa como en la sección de corte. Histológicamente, **los depósitos de amiloide aparecen, primero, en el espacio de Disse** y, a continuación, aumentan de tamaño para invadir el parénquima hepático adyacente y los sinusoides (v. fig. 4-33). Las células hepáticas atrapadas sufren atrofia por compresión y, en último término, son sustituidas por sábanas de amiloide; es llamativo que pueda conservarse la función normal del hígado, incluso en el contexto de una afectación intensa.

Corazón. La amiloidosis cardíaca puede producirse como afectación aislada del órgano o como parte de una distribución sistémica. Cuando se acompaña de afectación sistémica, normalmente esta se produce en forma de AL. La forma aislada (amiloidosis senil) suele quedar confinada a los individuos de mayor edad. Los depósitos pueden no ser manifiestos en el

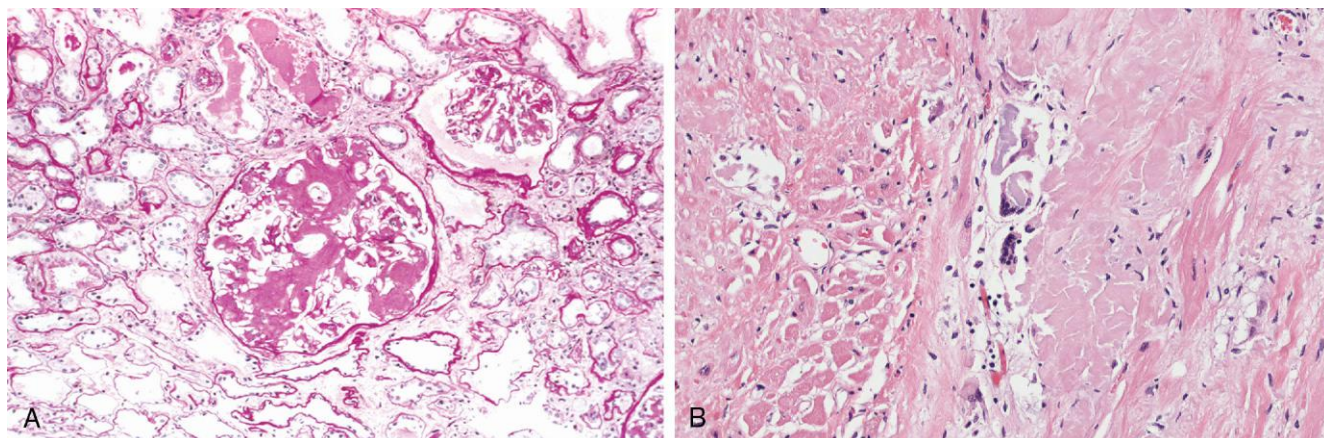


Figura 4-34 Amiloidosis: afectación renal y cardíaca. **A.** Amiloidosis del riñón. La arquitectura glomerular está prácticamente obliterada por la acumulación masiva de amiloide. **B.** Amiloidosis cardíaca. Las fibras miocárdicas atroficas están separadas por amiloide teñido de color rosa.

examen macroscópico o bien pueden causar una hipertrofia cardíaca mínima o moderada. Los hallazgos macroscópicos más característicos son elevaciones subendocárdicas a modo de gotitas de rocío de color gris-rosa, particularmente manifestadas en las cavidades auriculares. En el examen histológico, los depósitos se suelen encontrar por todo el miocardio, comenzando **entre las fibras miocárdicas** y causando, a la larga, su atrofia por presión (fig. 4-34, B).

Otros órganos. La amiloidosis de otros órganos suele encontrarse en las enfermedades sistémicas. Las glándulas suprarrenales y la tiroides, así como la hipófisis son localizaciones comunes de afectación. El depósito de amiloide comienza también en relación con las células estromales y endoteliales e invade progresivamente las células parenquimatosas. Sorprendentemente, puede haber grandes cantidades de amiloide en cualquiera de estas glándulas endocrinas sin que aparentemente su función resulte alterada. En el tubo digestivo, una localización relativamente frecuente, puede encontrarse amiloide en todas las zonas, que, en ocasiones, producen masas que deben diferenciarse adecuadamente de neoplasias. Los depósitos nodulares en la lengua pueden provocar **macrogllosia**. Dada la afectación frecuente del tubo digestivo en los casos sistémicos, para el diagnóstico son útiles las biopsias gingivales, intestinales y rectales. El depósito de amiloide de β_2 -microglobulina en pacientes sometidos a diálisis de larga duración se da muy frecuentemente en los **ligamentos carpiianos de la muñeca**, lo que determina la compresión del nervio mediano (síndrome del túnel del carpo).

Curso clínico

La amiloidosis puede ser un hallazgo insospechado en la autopsia de un paciente que no tiene manifestaciones clínicas relacionadas aparentes o bien ser responsable de una significativa disfunción clínica e, incluso, provocar la muerte del paciente. Todo depende de las localizaciones particulares o de los órganos afectados y de la intensidad de la afectación. Los síntomas inespecíficos, como debilidad, fatiga y pérdida de peso, son los síntomas iniciales más comunes. En una fase posterior, la amiloidosis tiende a manifestarse en una de varias formas: nefropatía, hepatomegalia, esplenomegalia o anomalías cardíacas. La afectación renal que da lugar a proteinuria intensa (síndrome nefrótico; v. capítulo 13) es, con frecuencia, la principal causa de síntomas en la amiloidosis sistémica reactiva. La progresión de la nefropatía puede llevar a insuficiencia renal, que es una causa importante de muerte en pacientes con amiloidosis. La hepatoesplenomegalia rara vez causa una disfunción clínica significativa, pero puede ser el hallazgo inicial. La amiloidosis cardíaca puede manifestarse en forma de trastornos de la conducción o de miocardiopatía restrictiva (v. capítulo 10). Las arritmias cardíacas son una causa importante de muerte en el contexto de una amiloidosis cardíaca. En una gran serie de casos, el 40% de los pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) fallecieron por una cardiopatía.

Puede sospecharse el diagnóstico de amiloidosis por los signos y síntomas clínicos, así como gracias a algunos de los hallazgos mencionados; sin embargo, con frecuencia hay que realizar pruebas más específicas para establecer un diagnóstico definitivo. La biopsia y la posterior tinción con rojo Congo es la herramienta más importante para establecer el diagnóstico de amiloidosis. En general, se toma una biopsia del órgano sospechoso de estar afectado. Por ejemplo, la biopsia renal es útil en presencia de anomalías urinarias. Las biopsias rectales

y gingivales contienen amiloide en hasta el 75% de los casos de amiloidosis generalizada. El examen de aspirados de grasa abdominal teñidos con rojo Congo es un método sencillo y de bajo riesgo. Cuando se sospeche una amiloidosis AL, deberán realizarse electroforesis e inmunoelectroforesis de las proteínas séricas y urinarias; el aspirado de médula ósea suele mostrar plasmocitosis, incluso si no hay lesiones esqueléticas de mieloma múltiple. Actualmente, se está utilizando mucho el análisis del proteoma del tejido afectado para detectar pequeñas cantidades de amiloide (a partir de los aspirados de grasa) y para la identificación definitiva del tipo de amiloide.

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis sistémica es malo, con una supervivencia media de 1-3 años desde el diagnóstico. En la amiloidosis por AA, el pronóstico depende, en cierta medida, del control de la afección de base. Los pacientes con amiloidosis asociada a mieloma tienen peor pronóstico, aunque pueden responder a los fármacos citotóxicos utilizados para el tratamiento de la afección de base. Se ha descrito la reabsorción de amiloide después del tratamiento de la afección asociada, pero es infrecuente.

RESUMEN

Amiloidosis

- La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por depósitos extracelulares de proteínas mal plegadas que se agregan para formar fibrillas insolubles.
- El depósito de estas proteínas puede ser consecuencia de una excesiva producción de proteínas propensas a un plegamiento anómalo y al depósito; de mutaciones que producen proteínas que no pueden plegarse adecuadamente y tienden a agregarse, o de una degradación proteolítica defectuosa o incompleta de proteínas extracelulares.
- La amiloidosis puede ser localizada o sistémica. Se observa en asociación con varios trastornos primarios, incluidas proliferaciones monoclonales de células plasmáticas (en las que los depósitos de amiloide constan de cadenas ligeras de inmunoglobulinas); enfermedades inflamatorias crónicas como AR (depósitos de proteína amiloide A, derivada de una proteína de fase aguda producida en la inflamación); enfermedad de Alzheimer (proteína β amiloide); afecciones familiares en las que los depósitos de amiloide constan de formas mutantes de proteínas normales (p. ej., trans-tiretina en polineuropatías amiloides familiares); amiloidosis asociada a la diálisis (depósitos de β_2 -microglobulina, cuya eliminación es defectuosa).
- Los depósitos de amiloide causan lesión tisular primaria y alteran la función normal al ejercer presión sobre las células y los tejidos. No provocan una respuesta inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA

- Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 25:383, 2006. [Revisión de una función recientemente descubierta de los interferones en el LES y en otras enfermedades autoinmunitarias y de las posibles orientaciones terapéuticas de esta familia de citocinas.]
- Campbell DJ, Koch MA: Phenotypic and functional specialization of FoxP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol* 11:119, 2011. [Revisión actualizada de las propiedades y funciones de los linfocitos T reguladores.]
- Chervonsky A: Influence of microbial environment on autoimmunity. *Nat Immunol* 11:28, 2010. [Resumen del papel de los microbios y otros factores ambientales en el desarrollo de la autoinmunidad.]

- Cunningham-Rundles C, Ponda PP: Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 5:880, 2006. [Excelente actualización de la información sobre las inmunodeficiencias primarias.]
- Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345:340, 2001. [Visión general de la etiología, la patogenia y el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.]
- Douek DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. *Annu Rev Med* 60:471, 2009. [Equilibrado análisis de la patogenia del sida y de las cuestiones aún pendientes de resolver sobre este tema.]
- Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 92:1, 2006. [Completa revisión de la genética del LES en el ser humano y en modelos animales y de los mecanismos patógenos deducidos tras la identificación de los genes de sensibilidad]
- Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases. *Immunity* 28:835, 2008. [Excelente resumen de las inmunodeficiencias primarias que afectan a los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.]
- Galli SJ: The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445, 2008. [Excelente revisión de los mecanismos de la inflamación en las enfermedades alérgicas.]
- Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 5:69, 2005. [Descripción de la patogenia de la demencia asociada al VIH.]
- Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 130:25, 2007. [Excelente análisis de los elementos que evitan la autoinmunidad y de las causas por las que pueden fracasar.]
- Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol* 26:48, 2005. [Resumen de los mecanismos de lesión tisular mediada por inmunocomplejos.]
- Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK: The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol* 6:509, 2011. [Excelente revisión de la patogenia de la esclerosis sistémica y de las numerosas preguntas sin respuesta existentes sobre este tema.]
- Kay AB: Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 344:30, 2001. [Excelente revisión en dos partes de los mecanismos y manifestaciones de la hipersensibilidad inmediata.]
- Kyewski B, Klein L: A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol* 24:571, 2006. [Análisis de los mecanismos de tolerancia central, con especial atención a los linfocitos T.]
- Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003. [Buena revisión de los mecanismos patógenos generales en varias formas de amiloidosis sistémica.]
- Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. [Revisión de los mecanismos que determinan el desarrollo de enfermedad vascular en el rechazo de injerto crónico.]
- Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annu Rev Pathol* 6:223, 2011. [Análisis de los conceptos más actuales referidos a los mecanismos a través de los cuales el VIH genera la inmunodeficiencia.]
- Mueller DL: Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol* 11:21, 2010. [Análisis del mecanismo de tolerancia periférica, con especial atención a los linfocitos T.]
- Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med* 363:1451, 2010. [Magnífica revisión de los mecanismos de reconocimiento y rechazo de aloinjertos y del desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento del rechazo.]
- Notarangelo LD: Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 125:S182, 2010. [Actualización de la información sobre las inmunodeficiencias congénitas y su base molecular.]
- O'Shea JJ, Paul WE: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 327:1098, 2010. [Excelente revisión del desarrollo y funciones de los subconjuntos de linfocitos T colaboradores y las dudas existentes en este campo.]
- Palmer MT, Weaver CT: Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineage. *Nat Immunol* 11:36, 2010. [Concienzudo análisis del papel central de los linfocitos T CD4+ en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias.]
- Pepys MB: Amyloidosis. *Annu Rev Med* 57:223, 2006. [Excelente revisión de la patogenia, de las características clínicas y de los planteamientos terapéuticos en la amiloidosis.]
- Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 358:929, 2008. [Excelente revisión de la patogenia y la genética del LES.]
- Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol* 10:490, 2010. [Excelente comentario sobre las propiedades y funciones de los linfocitos T reguladores en el ser humano.]
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M: Regulatory T: cells and immune tolerance. *Cell* 133:775, 2008. [Excelente revisión de las propiedades y funciones de los linfocitos T reguladores.]
- Stone J, Zen Y, Deshpande V: IgG4-related disease. *New Engl J Med*, in press, 2011. [Análisis global de las características y la probable patogenia de esta entidad clínica, recientemente reconocida.]
- Vercelli D: Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 8:169, 2008. [Resumen de los genes de sensibilidad conocidos del asma y de otras enfermedades alérgicas]
- Voulgarelis M, Tzioufas AG: Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 6:529, 2010. [Excelente análisis de lo que se conoce y se ignora del síndrome de Sjögren.]
- Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell* 140:791, 2010. [Actualización sobre los genes de sensibilidad, el modo en el que se identifican y su importancia.]

Página deliberadamente en blanco

Neoplasias

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Nomenclatura 162	Micro-ARN y cáncer 175	Inflamación protumoral como facilitadora del proceso maligno 197
Tumores benignos 162	Modificaciones epigénicas y cáncer 175	Carcinogenia en varias etapas y progresión del cáncer 198
Tumores malignos 162	Carcinogenia: un proceso en varias etapas 177	Etiología del cáncer: agentes carcinógenos 198
Características de las neoplasias benignas y malignas 164	Características distintivas del cáncer 178	Carcinógenos químicos 199
Diferenciación y anaplasia 164	Autosuficiencia en las señales de crecimiento 178	Carcinogenia por radiación 200
Velocidad de crecimiento 166	Insensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento 182	Oncogenia vírica y microbiana 201
Invasión local 167	Evasión de la muerte celular 189	Defensa del huésped contra los tumores: inmunidad tumoral 204
Metástasis 168	Potencial ilimitado de replicación 190	Antígenos tumorales 204
Epidemiología 169	Desarrollo de angiogenia sostenida 191	Mecanismos efectores antitumorales 206
Incidencia del cáncer 170	Capacidad para invadir y metastatizar 192	Vigilancia y evasión inmunitaria de los tumores 207
Variables geográficas y ambientales 170	Reprogramación del metabolismo energético 195	Aspectos clínicos de las neoplasias 207
Edad 171	Evasión del sistema inmunitario 196	Efectos del tumor sobre el huésped 207
Herencia 171	Inestabilidad genómica: potenciador de la malignidad 196	Gradación y estadificación del cáncer 208
Lesiones preneoplásicas adquiridas 172		Diagnóstico de laboratorio del cáncer 210
Carcinogenia: las bases moleculares del cáncer 173		
Lesiones genéticas en el cáncer 173		
Modificaciones en el cariotipo de los tumores 173		

En EE. UU., el cáncer constituye la segunda causa de muerte, y solo es superado por las enfermedades cardiovasculares. Además de la tasa de mortalidad, un efecto aún más angustioso de las neoplasias es el sufrimiento físico y emocional que producen. Los pacientes y la población a menudo preguntan: «¿Cuándo existirá una cura para el cáncer?». Sin embargo, la respuesta a esta sencilla pregunta es difícil, puesto que el cáncer no es una enfermedad única sino, más bien, un conjunto de trastornos que comparten una acusada desregulación del crecimiento. Mientras algunos cánceres son curables (linfomas de Hodgkin), en otros la mortalidad es muy elevada (cáncer pancreático). La única esperanza que tenemos para poder controlar el cáncer consiste en conocer mejor su patogenia; además, se han realizado grandes avances en el conocimiento de la base molecular del cáncer. En este capítulo se estudia la biología básica de las neoplasias: la naturaleza de las neoplasias benignas y malignas, así como la base molecular de las transformaciones neoplásicas. Además, también se describen la respuesta del huésped a los tumores y las manifestaciones clínicas de las neoplasias. Antes de comentar las características de las células cancerosas y los mecanismos implicados en la carcinogenia, sería útil resumir las peculiaridades esenciales que comparten los cánceres:

- *El cáncer es un trastorno genético* causado por mutaciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) que son (en su mayor parte) adquiridas espontáneamente o inducidas por factores ambientales. Además, con frecuencia, los cánceres muestran

variaciones epigénicas, como el aumento focal de la metilación del ADN y las alteraciones de las modificaciones de las histonas, que, en sí mismas, pueden deberse a mutaciones adquiridas de los genes que regulan esas modificaciones. Esas variaciones genéticas y epigénicas alteran la expresión o la función de genes clave que regulan los procesos celulares fundamentales, como el crecimiento, la supervivencia y la senescencia.

- *Esas alteraciones genéticas son hereditarias, de modo que se transmiten a las células hijas en cada división celular.* Por tanto, las células que presentan tales alteraciones están sujetas a una selección darwiniana (la supervivencia de las mejor dotadas, posiblemente el concepto científico más importante concebido hasta la actualidad), de modo que las células portadoras de mutaciones son que las confieren ventajas de crecimiento o supervivencia que superan a las de las células adyacentes y, por tanto, se convierten en dominadoras de la población. La selección darwiniana también participa en la progresión y recidiva de los cánceres, como veremos más adelante con mayor detalle. Como las ventajas selectivas son propias de una sola célula que, finalmente, dará lugar al tumor, todos los tumores son *clonales* (es decir, la progenie de una célula).
- *La acumulación de mutaciones da lugar a un conjunto de propiedades que se han denominado características distintivas del cáncer.* Entre ellas se encuentran las siguientes: 1) la autosuficiencia en las señales de crecimiento, según la cual el crecimiento de

los cánceres se vuelve autónomo y ya no está regulado por señales fisiológicas; 2) la ausencia de respuesta a las señales inhibitorias del crecimiento que controlan las proliferaciones celulares no neoplásicas, como las hiperplasias; 3) la evasión de la muerte celular, lo que permite que las células cancerosas sobrevivan en condiciones que inducen apoptosis en las células normales; 4) el potencial de replicación ilimitado, es decir, las células cancerosas se convierten en inmortales; 5) el desarrollo de angiogenia para mantener el crecimiento de las células cancerosas; 6) la capacidad de invadir los tejidos localmente y de diseminarse a localizaciones distantes; 7) la reprogramación de las vías metabólicas —específicamente, un cambio a la glucólisis aerobia, aunque haya oxígeno en abundancia—, y 8) la capacidad de escapar al sistema inmunitario. Las alteraciones genéticas que dan lugar a esas características distintivas de los cánceres son constantes, y se mantienen y activan por el desarrollo de la inestabilidad genómica, lo que hace que la situación sea más compleja. Los fundamentos moleculares de esas características distintivas se comentan con más detalle más adelante.

Conocer las anomalías celulares y moleculares de las células cancerosas nos está llevando a una revolución en el tratamiento del cáncer a partir de la investigación básica y es uno de los triunfos en auge de la ciencia biomédica.

NOMENCLATURA

Neoplasia significa, literalmente, «crecimiento nuevo». Se dice que las células neoplásicas se *transforman* porque siguen replicándose, aparentemente ajenas a las influencias reguladoras que controlan el crecimiento celular normal. Por tanto, las neoplasias disfrutan de cierto grado de autonomía y tienden a aumentar de tamaño independientemente del entorno. Sin embargo, su autonomía no es, en modo alguno, completa. Algunas neoplasias necesitan un apoyo endocrino, dependencia que, a veces, puede aprovecharse terapéuticamente. La nutrición y el aporte sanguíneo de todas las neoplasias dependen del huésped.

En el lenguaje médico habitual, una neoplasia con frecuencia se denomina *tumor* y el estudio de los tumores se conoce como *oncología* (de *oncos*, «tumor», y *logos*, «estudio de»). En oncología, la división de las neoplasias en benignas y malignas es importante. Esta clasificación se basa en el criterio de la potencial conducta clínica de una neoplasia.

- Se dice que un tumor es *benigno* cuando se considera que sus características microscópicas y macroscópicas son relativamente inocentes, que se mantendrá localizado, que no puede diseminarse a otros lugares y que puede extirparse mediante cirugía local; el paciente generalmente sobrevive. Sin embargo, debe observarse que los tumores benignos pueden producir masas no tan bien localizadas y, a veces, causar una enfermedad grave, como se describe más adelante.
- Los tumores malignos se conocen en conjunto como *cánceres*, la palabra derivada del latín para «cangrejo» —es decir, se adhieren a cualquier parte donde crecen de forma pertinaz, de forma parecida al comportamiento observado en los cangrejos—. *Maligno*, aplicado a una neoplasia, hace referencia a una lesión que puede invadir y destruir estructuras adyacentes y extenderse a zonas alejadas (metastatizar) para causar la muerte. No todos los cánceres siguen una evolución tan mortífera. Algunos son menos agresivos y son tratados satisfactoriamente, pero el calificativo *maligno* es una señal de alerta.

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos: 1) el *parénquima*, formado por células transformadas o neoplásicas, y 2) el *estroma* de soporte, derivado del huésped y

no neoplásico, formado por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y células inflamatorias derivadas del huésped. El parénquima de la neoplasia determina, en gran medida, su comportamiento biológico y es de este componente del que deriva el nombre del tumor. El estroma es fundamental para el crecimiento de la neoplasia, dado que proporciona el aporte sanguíneo y la base para el crecimiento de las células parenquimatosas. Aunque la conducta biológica de los tumores refleja, en gran medida, el comportamiento de las células parenquimatosas, cada vez nos damos más cuenta de que las células del estroma y las neoplásicas mantienen una especie de conversación a dos bandas que influye enormemente en el crecimiento del tumor.

Tumores benignos

En general, los tumores benignos se denominan añadiendo el sufijo *-oma* al tipo celular del que se origina el tumor. Un tumor benigno que se origina en el tejido fibroso es un *fibroma*; uno cartilaginoso benigno es un *condroma*. La nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja. A veces se clasifican según el patrón microscópico y otras según el macroscópico. Otros se clasifican según las células de origen.

Por ejemplo, el término *adenoma* se aplica a neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares y a neoplasias derivadas de glándulas, pero que no necesariamente muestran dichos patrones. Una neoplasia epitelial benigna que se origina en las células tubulares renales y crece en patrones glandulares se denominaría adenoma, igual que una masa de células epiteliales benignas que produce patrones no glandulares, pero que se origina en la corteza suprarrenal. Los *papilomas* son neoplasias epiteliales benignas que crecen en cualquier superficie y dan lugar a frondas microscópicas o macroscópicas digitiformes. Un *pólipo* es una masa que se proyecta sobre la superficie mucosa, como en el intestino, para formar una estructura macroscópicamente visible (fig. 5-1). Aunque este término suele emplearse para referirse a tumores benignos, algunos que son malignos también pueden crecer en forma de pólipos, mientras que otros pólipos (como los nasales) no son de origen neoplásico sino inflamatorios. Los *cistoadenomas* son masas quísticas que típicamente se forman en el ovario.

Tumores malignos

La nomenclatura de los tumores malignos es, esencialmente, la que se emplea con los tumores benignos, con algunas adiciones y otras excepciones.

- Las neoplasias malignas originadas en tejidos mesenquimatosos «sólidos» o sus derivados se conocen como *sarcomas*, mientras que las que afectan a las células mesenquimatosas de la sangre se llaman leucemias o linfomas. Los sarcomas se denominan según el tipo de célula que los componen, que es, supuestamente, su célula de origen. Por tanto, un cáncer originado en el tejido fibroso es un *fibrosarcoma*, y una neoplasia maligna compuesta por condrocitos es un *condrosarcoma*.
- Aunque los epitelios corporales derivan de las tres capas de líneas germinales, las neoplasias malignas de células epiteliales se denominan *carcinomas*, con independencia del tejido de origen. Por tanto, una neoplasia maligna que surge del epitelio tubular renal (mesodermo) es un *carcinoma*, igual que los cánceres que se desarrollan en la piel (ectodermo) y en el epitelio que reviste el intestino (endodermo). Además, el mesodermo puede dar lugar a carcinomas (epiteliales), sarcomas (mesenquimatosos) y tumores hematolinfoides (leucemias y linfomas).

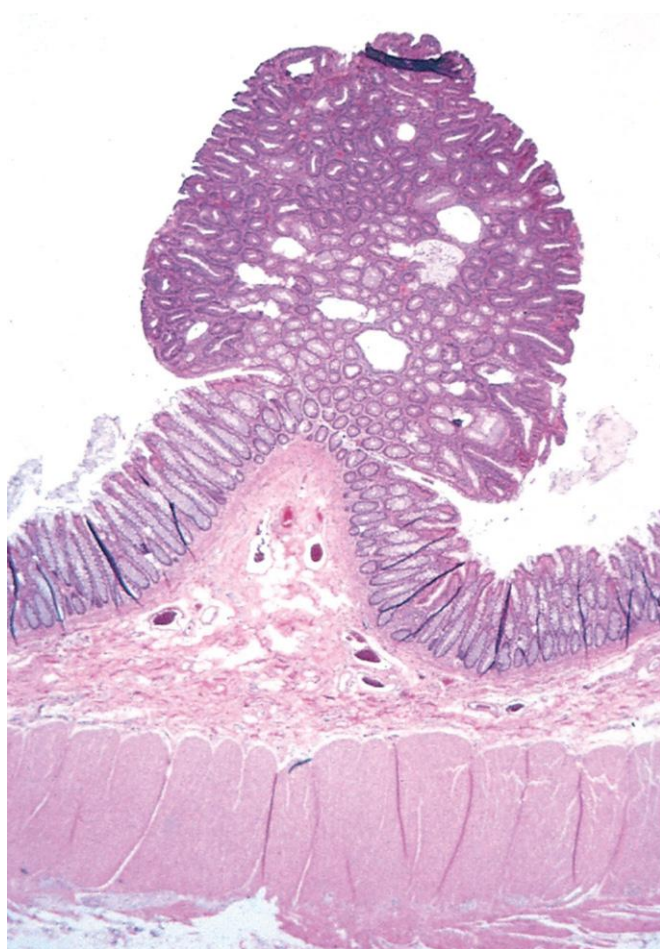


Figura 5-1 Pólipo de colon. Es un tumor glandular benigno (adenoma) que se proyecta hacia el interior de la luz del colon y se fija a la mucosa mediante un tallo evidente.

- Los carcinomas aún pueden subdividirse más. Los que crecen formando un patrón glandular se llaman *adenocarcinomas*, y los que producen células escamosas, *carcinomas epidermoides*. En algunos casos es posible identificar el tejido u órgano de origen, como sucede al denominar el adenocarcinoma de células renales. En otros, el tumor muestra poca o ninguna diferenciación y debe denominarse *carcinoma mal diferenciado* o *indiferenciado*.

Las células transformadas en una neoplasia, sea benigna o maligna, se parecen entre sí, dado que todas derivan de una única célula progenitora. En efecto, las neoplasias son de origen monoclonal, como se explicará más adelante. Sin embargo, en algunos casos, las células tumorales pueden sufrir una *diferenciación divergente* y crear los denominados *tumores mixtos*. El mejor ejemplo es el tumor mixto de la glándula salival. Estos tumores tienen claros componentes epiteliales dispersos en el seno de un estroma fibromixioide, en el que, en ocasiones, se reconocen islotes de cartílago o hueso (fig. 5-2). Se cree que los diversos elementos derivan de células epiteliales y/o mioepiteliales, y la mejor denominación para estas neoplasias es *adenoma pleomorfo*. El fibroadenoma de la mama femenina es otro tumor mixto común. Este tumor benigno contiene una mezcla de elementos ductales proliferados (adenoma) en el seno de un tejido fibroso laxo (fibroma). Aunque solo el componente epitelial es neoplásico, el término *fibroadenoma* sigue utilizándose con frecuencia.

El *teratoma* es un tipo especial de tumor mixto que contiene células maduras o inmaduras o tejidos representativos derivados de más de una capa de células germinales y, a veces, de las tres. Los teratomas se originan de células madre totipotenciales, como las que se encuentran normalmente en el ovario y los testículos y, a veces, de forma anómala en restos embrionarios de la línea media secuestrados. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse en alguno de los tipos celulares hallados en el cuerpo adulto y, por tanto, y de forma no sorprendente, pueden dar lugar a neoplasias que recuerdan, de forma caótica, trozos de hueso, epitelio, músculo, grasa, nervio y otros tejidos.

En la tabla 5-1 se presentan los nombres específicos de las formas más comunes de las neoplasias. Pueden observarse algunas discrepancias flagrantes. Por ejemplo, los términos *linfoma*, *mesotelioma*, *melanoma* y *seminoma* se utilizan para neoplasias malignas. Lamentablemente, para los estudiantes, estas excepciones están plenamente consolidadas en la terminología médica.

Existen otros casos de terminología confusa:

- El *hamartoma* es una masa de tejido desorganizado originado en ese lugar en particular. El estudio histopatológico puede mostrar una masa de células maduras pero desorganizadas, como hepatocitos, vasos sanguíneos y, posiblemente, vías biliares dentro del hígado o un nódulo en el pulmón que contiene islotes de cartílago, bronquios y vasos sanguíneos. En el pasado, los hamartomas eran considerados malformaciones del desarrollo, pero algunos estudios genéticos han demostrado la presencia de translocaciones adquiridas, lo que indica un origen neoplásico.
- El *coristoma* es una anomalía congénita que consiste en un resto heterotópico de células. Por ejemplo, se puede encontrar un pequeño nódulo de tejido pancreático bien desarrollado y organizado de manera normal en la submucosa del estómago, del duodeno o del intestino delgado. Este resto heterotópico puede presentar abundantes islotes de Langerhans y glándulas exocrinas. El sufijo *-oma*, que indica neoplasia, confiere al resto heterotópico una gravedad que va mucho más allá de su habitual significación trivial.

Aunque, lamentablemente, la terminología de las neoplasias no es sencilla, es importante seguir con fidelidad la nomenclatura, ya que es el idioma con el que se clasifica la naturaleza y el significado de los tumores.

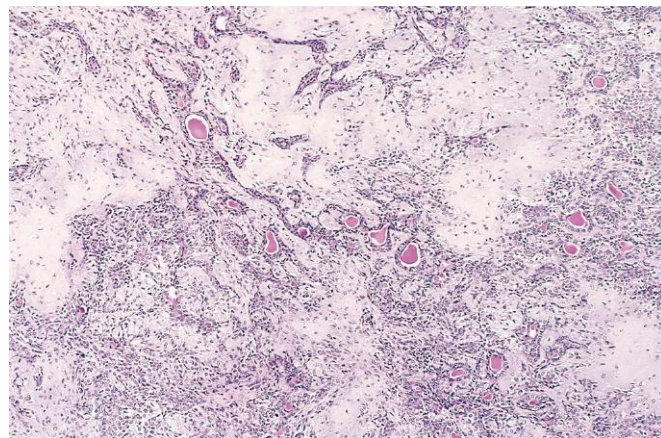


Figura 5-2 Tumor mixto de la glándula parótida que contiene células epiteliales que forman conductos y estroma mixtoide que parece cartílago.

(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Tabla 5-1 Nomenclatura de los tumores

Tejido de origen	Benigno	Maligno
Compuesto de un tipo de célula parenquimatosa		
Tejido conjuntivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
Endotelio y tejidos relacionados		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Mesotelio		Mesotelioma
Meninges	Meningioma	Meningioma invasivo
Células sanguíneas y células relacionadas		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejido linfoide		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tumores de origen epitelial		
Estratificado espinocelular	Papiloma escamoso	Carcinoma espinocelular o epidermoide
Células basales de la piel y anejos		Carcinoma basocelular
Revestimiento epitelial de glándulas o conductos	Adenoma Papiloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinomas papilares Cistoadenocarcinoma
Vías respiratorias	Adenoma bronquial	Carcinoma broncogénico
Epitelio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renales
Hepatocitos	Adenoma hepatocelular	Carcinoma hepatocelular
Epitelio de vías urinarias (transicional)	Papiloma urotelial	Carcinoma urotelial
Epitelio placentario	Mola hidatidiforme	Coriocarcinoma
Epitelio testicular (células germinales)		Seminoma Carcinoma embrionario
Tumores de melanocitos	Nevo	Melanoma maligno
Más de un tipo de células neoplásicas: tumores mixtos, derivados habitualmente de una capa de células germinales		
Glándulas salivales	Adenoma pleomorfo (tumor mixto de glándula salival)	Tumor mixto maligno de glándula salival
Primordio renal		Tumor de Wilms
Más de un tipo de células neoplásicas derivadas de más de una capa de células germinales: teratógenos		
Células totipotenciales en gónadas o en restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

CARACTERÍSTICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

Para un paciente no hay nada más importante que ser informado de que tiene un tumor «benigno». En general, los tumores benignos parecen ser genéticamente «simples», presentan menos mutaciones que los cánceres y son genéticamente estables, es decir su genotipo se modifica poco con el tiempo. Esta última característica podría explicar por qué los tumores benignos, como los lipomas y los leiomiomas, se transforman en procesos malignos en contadas ocasiones, si es que llegan a hacerlo. En la práctica, es posible distinguir un proceso benigno de otro maligno con notable exactitud si se aplican criterios clínicos y anatómicos conocidos desde hace tiempo, aunque algunas neoplasias se resisten a una caracterización sencilla. Algunas características pueden indicar benignidad, y otras, malignidad. Sin embargo, estos problemas no son la regla, y existen cuatro características básicas con las que es posible distinguir los tumores

benignos, y son: diferenciación y anaplasia, velocidad de crecimiento, invasión local y metástasis.

Diferenciación y anaplasia

La diferenciación y la anaplasia solo son características de las células parenquimatosas que forman los elementos transformados de las neoplasias. La diferenciación de las células tumorales parenquimatosas hace referencia al grado en el que se asemejan a sus antepasados normales, morfológica y funcionalmente.

- Las neoplasias benignas están formadas por células bien diferenciadas que se asemejan a sus células homólogas normales. Un lipoma está formado por células maduras adiposas cargadas de vacuolas lipídicas citoplásmicas, y un condroma, por células cartilaginosas maduras que sintetizan la matriz cartilaginosa habitual —prueba de una diferenciación morfológica y funcional—. En los tumores benignos bien diferenciados, las mitosis son escasas y de configuración normal.

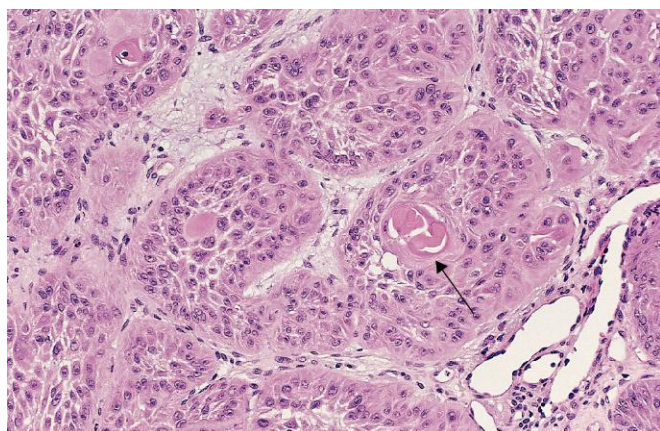


Figura 5-3 Carcinoma epidermoide bien diferenciado de la piel. Las células tumorales son sorprendentemente similares a las células epiteliales escamosas normales, con puentes intercelulares y perlas de queratina (flecha).

(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

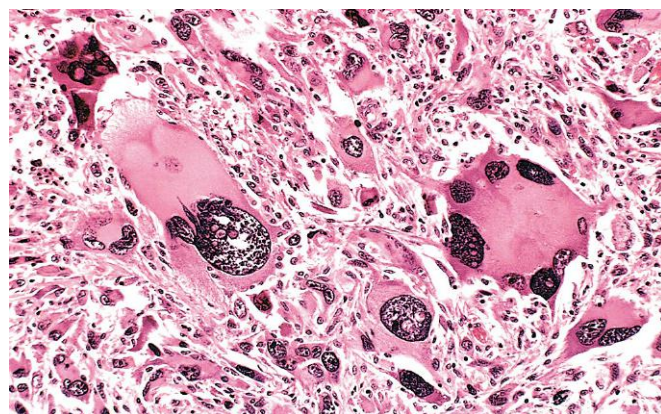


Figura 5-4 Tumor anaplásico del músculo esquelético (rabdomyosarcoma). Obsérvense el marcado pleomorfismo celular y nuclear, los núcleos hiper cromáticos y las células gigantes del tumor.

(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- Las neoplasias malignas se caracterizan por un amplio rango de diferenciación de las células parenquimatosas, desde sorprendentemente bien diferenciadas (fig. 5-3) hasta totalmente indiferenciadas. Por ejemplo, los adenocarcinomas bien diferenciados de tiroides pueden tener folículos de aspecto normal; a veces, es difícil diferenciarlos de proliferaciones benignas. Entre los dos extremos se encuentran los denominados *tumores moderadamente diferenciados*. El estroma que proporciona el aporte sanguíneo es fundamental para que los tumores crezcan, pero no ayuda a distinguir los benignos de los malignos. Sin embargo, el volumen de tejido conjuntivo del estroma determina la consistencia de una neoplasia. Algunos cánceres tienen un estroma fibroso denso y abundante (desmoplasia), lo que hace que sean duros; son los denominados tumores escirros.
- De las neoplasias formadas por células indiferenciadas se dice que son *anaplásicas*. La ausencia de diferenciación o anaplasia está considerada un rasgo fundamental de las neoplasias malignas. Literalmente, el término *anaplasia* significa «formarse hacia atrás» — implica una desdiferenciación o ausencia de la normal diferenciación estructural y funcional de las células sanas —. Sin embargo, actualmente, se sabe que al menos algunos tumores se originan en células madre presentes ya en los tejidos; estos tumores indiferenciados se explican más por una falta de diferenciación que por una desdiferenciación de células especializadas. Asimismo, estudios recientes indican que, en algunos casos, durante la carcinogénesis también puede observarse una desdiferenciación de células aparentemente maduras. Las células anaplásicas muestran un acusado *pleomorfismo* (es decir, variación de forma y tamaño) (fig. 5-4). Típicamente, los núcleos de estas células son muy hiper cromáticos (se tiñen de oscuro) y tienen un gran tamaño. La relación núcleo:citoplasma llega incluso a ser 1:1 (en lugar de lo normal, que es 1:4 o 1:6). En ocasiones, se forman células gigantes, considerablemente más grandes que las adyacentes y compuestas por un núcleo enorme o incluso por varios núcleos. Los núcleos anaplásicos tienen una forma y un tamaño variables y extraños. Su cromatina es de aspecto grueso y forma grumos; asimismo, los nucléolos pueden alcanzar un tamaño sorprendente. Una característica importante es que en estas células las mitosis son, con frecuencia, numerosas y manifestamente atípicas; pueden verse múltiples husos de distribución anárquica, en ocasiones con formas tripolares o tetrapolares (fig. 5-5). Además, por regla general, las células anaplásicas dejan de presentar unos patrones identificables

de orientación mutua (es decir, pierden la polaridad normal). A veces crecen formando láminas, con pérdida total de estructuras comunes (formaciones glandulares o arquitectura escamosa estratificada).

La célula tumoral mantendrá de una forma más compleja las capacidades funcionales que se observan en sus homólogos normales cuanto mayor sea su diferenciación. Las neoplasias benignas, e incluso los cánceres bien diferenciados de las glándulas endocrinas, con frecuencia elaboran las hormonas características de su origen. Los carcinomas epidermoides bien diferenciados forman queratina (v. fig. 5-3), del mismo modo que los hepatocelulares bien diferenciados dan lugar a bilis. En otros casos aparecen funciones no previstas. Algunos cánceres pueden elaborar proteínas fetales no producidas por células comparables en el adulto. Los cánceres de origen no endocrino pueden crear las denominadas hormonas ectópicas. Por ejemplo, ciertos carcinomas pulmonares pueden producir corticotropina (ACTH), una hormona similar a la paratiroidea, insulina, glucagón, etc. Estos fenómenos se describen más adelante. A pesar de estas excepciones, cuanto más rápidamente crezca y más anaplásico sea un tumor, menor es la probabilidad de que tenga una actividad funcional especializada.

Un aspecto importante al hablar sobre la diferenciación y la anaplasia es la *displasia*, un término utilizado para explicar

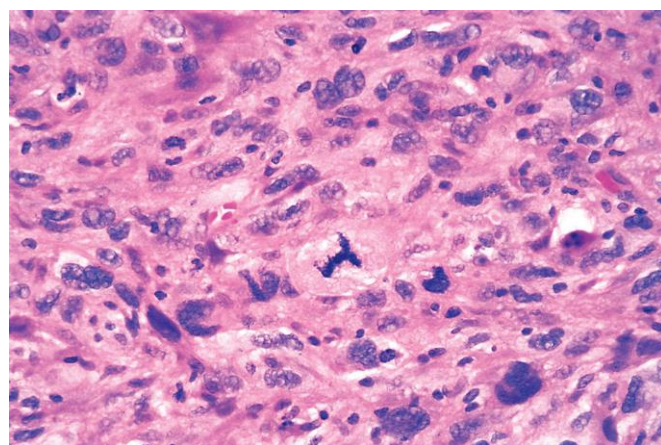


Figura 5-5 Imagen de gran aumento de células tumorales anaplásicas que muestra variación del tamaño y forma de células y núcleos. La célula prominente en el campo central muestra una mitosis tripolar anómala.

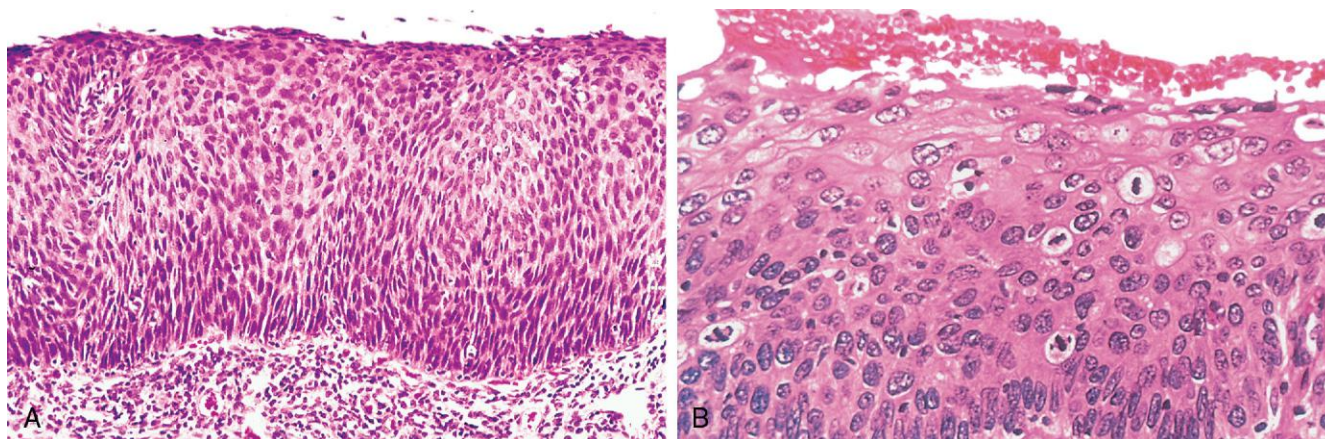


Figura 5-6 Carcinoma *in situ*. **A.** La imagen de poco aumento muestra que todo el espesor del epitelio está sustituido por células displásicas atípicas. No existe una diferenciación ordenada de las células escamosas. La membrana basal está intacta y no hay tumor en el estroma subepitelial. **B.** Una imagen de gran aumento de otra región muestra la ausencia de diferenciación normal, pleomorfismo nuclear y celular marcado, y numerosas figuras mitóticas que se extienden hacia la superficie. La membrana basal intacta (*abajo*) no se ve en este corte.

una proliferación desorganizada pero no neoplásica. La displasia se encuentra, principalmente, en las lesiones epiteliales. Consiste en una pérdida de la uniformidad de las células individuales y de su orientación arquitectural. Las células displásicas muestran un marcado pleomorfismo y, con frecuencia, núcleos hiper cromáticos demasiado grandes respecto al tamaño de la célula. Las figuras mitóticas son más abundantes de lo habitual y frecuentemente aparecen mitosis en localizaciones anómalas del epitelio. En el epitelio escamoso estratificado displásico, las mitosis no solo se producen en las capas basales, donde habitualmente tienen lugar, sino que pueden aparecer en todas las capas e incluso en las células superficiales. Puede existir una considerable anarquía de la arquitectura. Por ejemplo, puede perderse la maduración habitual progresiva de las células altas de la capa basal a las escamas aplanadas de la superficie y ser sustituida por la presencia desordenada de células oscuras de aspecto basaloide (fig. 5-6). Cuando los cambios displásicos son marcados y afectan a todo el espesor del epitelio, la lesión se conoce como *carcinoma in situ*, una fase preinvasiva del cáncer (v. capítulo 18). Aunque con frecuencia se encuentran cambios displásicos adyacentes a los focos de transformación maligna y estudios a largo plazo en fumadores han demostrado que la displasia epitelial casi siempre precede a la aparición del cáncer, el término *displasia* sin otros condicionantes no es sinónimo de *cáncer*; las displasias de leves a moderadas que no afectan a todo el espesor del epitelio pueden ser reversibles a veces, especialmente si se eliminan las supuestas causas.

Velocidad de crecimiento

La mayoría de los tumores benignos crecen lentamente, mientras que la mayor parte de los malignos lo hacen mucho más rápido, se extienden a nivel local y a distancia (metástasis) y provocan la muerte. Sin embargo, existen varias excepciones a esta generalización y algunos tumores benignos crecen más rápidamente que algunos cánceres. Por ejemplo, la velocidad de crecimiento de los leiomiomas (tumores benignos del músculo liso) del útero está influida por las concentraciones de estrógenos circulantes. Pueden aumentar rápidamente de tamaño durante el embarazo, y luego dejar de crecer y volverse fibrocálcicos después de la menopausia. La velocidad de crecimiento de los tumores benignos puede estar sujeta a otras influencias, como la adecuación del aporte sanguíneo o limitaciones de presión. Se ha observado una reducción súbita del tamaño de los adenomas hipofisarios encerrados en la silla turca. Probablemente sufran una ola de

necrosis cuando el crecimiento progresivo comprime su aporte sanguíneo. A pesar de estas salvedades y de la variación de la velocidad de crecimiento de una neoplasia a otra, en general, se acepta que la mayoría de los tumores benignos aumentan lentamente de tamaño durante meses a años.

La velocidad de crecimiento de los tumores malignos normalmente se correlaciona negativamente con su grado de diferenciación. En otras palabras, los tumores mal diferenciados tienden a crecer más rápidamente que los bien diferenciados. No obstante, existe una amplia variación en la velocidad de crecimiento: algunos crecen lentamente durante años y después entran en una fase de crecimiento rápido, lo que implica la aparición de un subclón agresivo de células transformadas, mientras que otros crecen de forma relativamente lenta y constante. En casos excepcionales, el crecimiento puede llegar prácticamente a un estado de paralización, e incluso en casos menos frecuentes aún algunos tumores primarios (en particular, los coriocarcinomas) pueden necrosarse por completo y dejar como únicas secuelas unos implantes metastásicos secundarios. A pesar de estas excepciones, la mayoría de los cánceres aumentan progresivamente de tamaño con el tiempo, unos lentamente, otros con rapidez, pero la idea de que «surgen de la nada» no es cierta. Muchas líneas de datos experimentales y clínicos demuestran que la mayoría de los cánceres, si no todos, tardan años, y a veces décadas, en evolucionar hasta manifestar lesiones clínicas. Esta norma se cumple incluso en las leucemias «agudas» de la infancia, que a menudo se inician durante el desarrollo fetal, aunque se manifiestan como cánceres con un cuadro clínico florido años más tarde. Los tumores malignos de crecimiento rápido con frecuencia contienen zonas centrales de necrosis isquémica, ya que el aporte de sangre del tumor, que procede del huésped, no puede mantener el ritmo de las necesidades de oxígeno de la masa de células en expansión.

Células madre y estirpes en el cáncer

Para que se produzcan el crecimiento continuo y el mantenimiento de muchos tejidos que contienen células de vida media corta, como los elementos formes de la sangre y las células epiteliales del tubo digestivo y de la piel, es preciso que en ellos exista una población de células madre tisulares, que tienen una vida media larga y son capaces de autorrenovarse. Las células madre tisulares son poco abundantes y pueden encontrarse en un nicho creado por células de soporte, que producen factores paracrinos con el objetivo de mantener las células madre. Como se describe en el capítulo 2, las células madre tisulares se

dividen asimétricamente para producir dos tipos de células hijas — las que tienen un potencial proliferativo limitado, que sufren diferenciación terminal para formar tejidos concretos, y las que conservan su potencial de célula madre —. Los cánceres son inmortales y tienen una capacidad de proliferación ilimitada, lo que indica que, igual que los tejidos normales, también deben contener células con propiedades «de tipo madre».

Según la hipótesis de la célula madre del cáncer, en analogía con los tejidos normales, solo un subgrupo especial de células que contienen los tumores tiene la capacidad de autorrenovarse. El concepto de células madre del cáncer tiene varias implicaciones importantes. Sobre todo, cabe deducir que si las células madre del cáncer son esenciales para la persistencia del tumor, las mismas deben ser eliminadas para curar al paciente afectado. Se ha propuesto que, igual que las células madre normales, las del cáncer son resistentes a los tratamientos convencionales por su baja tasa de división celular y por la expresión de factores, como el factor de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR-1, del inglés *multiple drug resistance-1*), que contrarrestan los efectos de los agentes utilizados en la quimioterapia. En consecuencia, el éxito limitado de los tratamientos actuales podría explicarse por la imposibilidad de eliminar las células madre malignas que se encuentran en la raíz del cáncer. Las células madre del cáncer podrían surgir de células madre del tejido normal o de otras células más diferenciadas que, dentro del proceso de transformación, adquieren la propiedad de autorrenovarse. Ambas opciones son posibles, como se deduce tras el estudio de algunos tipos de leucemias (v. capítulo 11): la leucemia mieloide crónica se origina a partir de un homólogo maligno de una célula madre hematopoyética normal, mientras que algunas leucemias mieloides agudas (mielógenas) derivan de precursores mieloides más diferenciados que adquieren una capacidad anómala de autorrenovación. La identificación de las «células madre de la leucemia» ha estimulado la búsqueda de células madre del cáncer en tumores sólidos.

Invasión local

Una neoplasia benigna se mantiene localizada en su lugar de origen. No tiene la capacidad de infiltrar, invadir ni metastatizar a distancia, como la neoplasia maligna. Por ejemplo, dado que los adenomas se expanden lentamente, la mayoría de ellos están rodeados por una cápsula fibrosa cerrada que los separa del tejido del huésped. Esta cápsula probablemente derive del estroma del tejido del huésped a medida que las células parenquimatosas se atrofian por la presión del tumor en expansión. El estroma del propio tumor también puede contribuir a la cápsula (figs. 5-7 y 5-8). Sin embargo, debe resaltarse que *no todas las neoplasias benignas están encapsuladas*. Por ejemplo, el leiomioma de

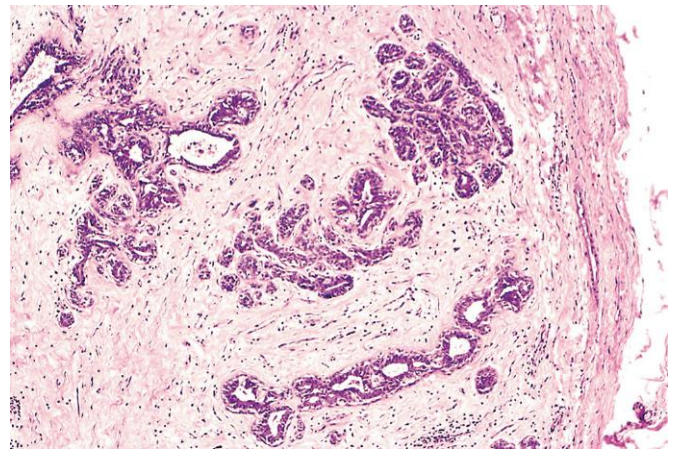


Figura 5-8 Imagen microscópica del fibroadenoma de mama de la figura 5-7. La cápsula fibrosa (derecha) delimita claramente el tumor del tejido circundante.

(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

útero está discretamente separado del músculo liso circundante por una zona de miometrio normal comprimido y atenuado, pero no existe ninguna cápsula bien desarrollada. No obstante, existe un plano de separación bien definido alrededor de estas lesiones. Algunos tumores benignos no están encapsulados ni bien definidos; esto es especialmente cierto para algunas neoplasias benignas vasculares de la dermis. Estas excepciones se señalan solo para destacar que, aunque la encapsulación es la regla en los tumores benignos, la ausencia de cápsula no implica que un tumor sea maligno.

Los cánceres crecen progresivamente por infiltración, invasión, destrucción y penetración del tejido circundante (figs. 5-9 y 5-10). No desarrollan cápsulas bien definidas. Sin embargo, ocasionalmente, un tumor maligno de crecimiento lento aparentemente está revestido por estroma del tejido circundante del huésped, aunque el examen microscópico normalmente muestra unas prolongaciones finas, cuyo aspecto es similar al de las patas de un cangrejo, que penetran en el borde e infiltran las estructuras adyacentes. El modo de crecimiento infiltrante hace que sea necesario extirpar un amplio margen de tejido normal circundante cuando se intenta la extirpación quirúrgica de un tumor maligno. Los anatomopatólogos quirúrgicos examinan



Figura 5-7 Fibroadenoma de mama. El pequeño tumor encapsulado, de color oscuro, está bien delimitado respecto del tejido mamario más blanco.

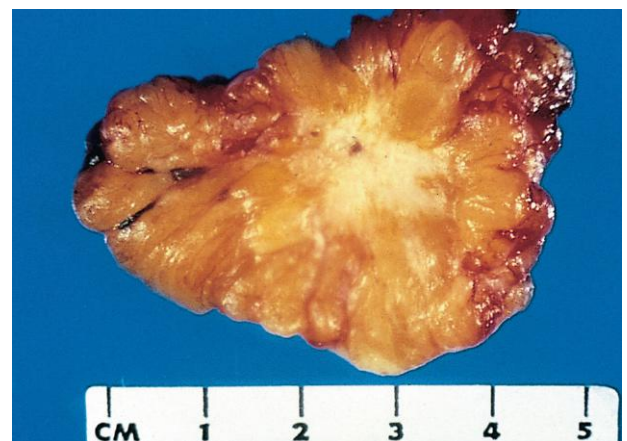


Figura 5-9 Corte de un carcinoma ductal infiltrante de mama. La lesión está retraída, infiltra la sustancia mamaria circundante y tiene una consistencia pétrea a la palpación.

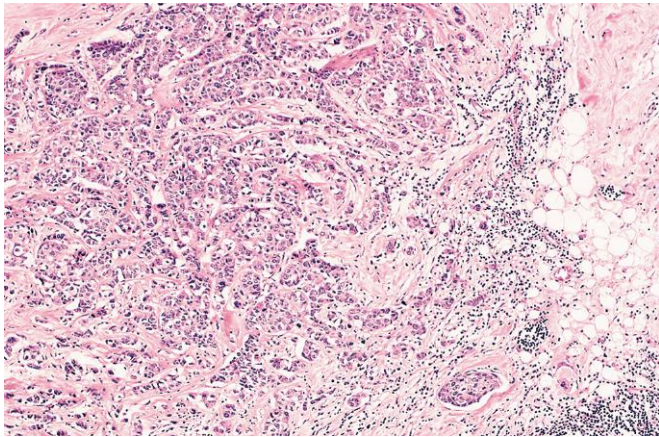


Figura 5-10 Imagen microscópica del carcinoma de mama de la figura 5-9 que ilustra la invasión del estroma mamario y de la grasa por nidos y cordones de células tumorales (compárese con la figura 5-8). Obsérvese la ausencia de una cápsula bien definida.

(Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

cuidadosamente los bordes de los tumores resecados para garantizar que no tienen células cancerosas (*bordes libres*). Después del desarrollo de metástasis, la invasión local es la característica más fiable para diferenciar los tumores benignos de los malignos.

Metástasis

El término *metástasis* connota el desarrollo, en tejidos alejados, de implantes secundarios discontinuos con el tumor primario (fig. 5-11). Más que ningún otro atributo, la propiedad de metastatizar identifica de forma inequívoca una neoplasia como maligna. Sin embargo, no todos los cánceres tienen la misma capacidad de metastatizar. En un extremo se encuentran los carcinomas basocelulares de la piel y la mayoría de los tumores primarios del sistema nervioso central, que son muy invasivos localmente pero raramente metastatizan, y en el otro extremo están los osteosarcomas (hueso), que normalmente ya han metastatizado a los pulmones cuando se descubren por primera vez.

Aproximadamente, el 30% de los pacientes recién diagnosticados con tumores sólidos (excluidos los cánceres de piel distintos a los melanomas) presentan metástasis clínicamente manifiestas y otro 20% tienen metástasis ocultas en el momento del diagnóstico.



Figura 5-11 Un hígado totalmente ocupado por un cáncer metastásico.

En general, cuanto más anaplásica y grande es la neoplasia primaria, mayor es la probabilidad de que se produzcan metástasis; sin embargo, abundan las excepciones. Se sabe que cánceres extremadamente pequeños metastatizan y, por el contrario, algunas lesiones grandes y de mal pronóstico no lo hacen. La diseminación perjudica claramente, si no excluye, la posibilidad de curación de la enfermedad, de forma que es evidente que, a falta de prevención del cáncer, no hay nada que beneficie más a los pacientes que los métodos para prevenir las metástasis.

Las neoplasias malignas se diseminan por una de tres vías: 1) siembra en cavidades corporales; 2) diseminación linfática, o 3) diseminación hematológica. La *diseminación por siembra* se produce cuando las neoplasias invaden una cavidad corporal natural. Esta forma de diseminación es característica de los cánceres de ovario, que con frecuencia afectan extensamente las superficies peritoneales. Literalmente, los implantes pueden anidar en todas las superficies peritoneales, aunque sin invadir los tejidos subyacentes. Este es un ejemplo de la capacidad de reimplantarse en otra parte, que parece distinta de la capacidad de invadir. Las neoplasias del sistema nervioso central, como un meduloblastoma o un ependimoma, pueden penetrar en los ventrículos cerebrales y ser transportados por el líquido cefalorraquídeo para reimplantarse en las meninges, ya sea en el cerebro o en la médula espinal.

La *diseminación linfática* es más típica de los carcinomas, mientras que la *diseminación hematológica* lo es de los sarcomas. Sin embargo, existen numerosas interconexiones entre los sistemas linfático y vascular, de manera que todas las formas de cáncer pueden diseminarse por uno o por los dos sistemas. El patrón de afectación de los ganglios linfáticos depende, principalmente, del origen de la neoplasia primaria y de las vías naturales de drenaje linfático de la zona. Los carcinomas pulmonares que se originan en las vías respiratorias metastatizan primero a los ganglios linfáticos bronquiales regionales y, posteriormente, a los traqueobronquiales y perihiliares. El carcinoma de mama normalmente se origina en el cuadrante superior externo y primero se disemina a los ganglios axilares. Sin embargo, las lesiones de la mama interna pueden drenar a través de la pared torácica a los ganglios de la arteria mamaria interna. En ambas situaciones, después pueden extenderse a los ganglios supraclaviculares e infraclaviculares. En algunos casos, las células cancerosas parecen atravesar las cadenas linfáticas en los ganglios más próximos para quedarse atrapadas en ganglios linfáticos más alejados y producen las denominadas *metástasis saltatorias*. Estas células pueden atravesar todos los ganglios linfáticos para alcanzar el compartimento vascular a través del conducto torácico.

Se llama «ganglio linfático centinela» al primer ganglio linfático regional que recibe el flujo linfático de un tumor primario. Se puede identificar mediante la inyección de colorantes azules o trazadores radiomarcados cerca del tumor primario. La biopsia de los ganglios centinela permite determinar la extensión de la diseminación del tumor y puede usarse para planificar el tratamiento.

Cabe destacar que el aumento de los ganglios cerca de una neoplasia primaria, si bien podría plantear dudas sobre su diseminación metastásica, no siempre implica la afectación cancerosa. Los productos necróticos de la neoplasia y los antígenos tumorales a menudo provocan respuestas inmunitarias en los ganglios, como hiperplasia de los folículos (linfadenitis) y proliferación de macrófagos en los senos subcapsulares (histiocitosis sinusal). Por tanto, ante un ganglio linfático aumentado de tamaño, es necesario verificar la presencia del tumor mediante el estudio histopatológico.

La *diseminación hematológica* es la vía de preferencia de los sarcomas, aunque también se observa en los carcinomas. Como

podría esperarse, la penetración en las arterias es más difícil que en las venas. Con la invasión venosa, las células transmitidas por sangre siguen el flujo venoso que drena el lugar de la neoplasia y, con frecuencia, las células tumorales se detienen en el primer lecho capilar que encuentran. Dado que todo el drenaje del área porta fluye hacia el hígado y todo el flujo sanguíneo de la cava fluye hacia los pulmones, *el hígado y los pulmones son los focos secundarios afectados con mayor frecuencia en la diseminación hematológica*. Los cánceres que se originan cerca de la columna vertebral habitualmente embolizan a través del plexo paravertebral; esta vía probablemente resulte afectada en las frecuentes metástasis vertebrales de los carcinomas de tiroides y próstata.

Ciertos carcinomas tienden a invadir las venas. Con frecuencia, el carcinoma de células renales invade la vena renal para crecer a modo de serpiente por la vena cava inferior, hasta alcanzar, a veces, la parte derecha del corazón. Los carcinomas hepatocelulares con frecuencia penetran en las raíces portales y hepáticas para crecer dentro de ellas en los canales venosos principales. Cabe destacar que este crecimiento intravenoso puede no ir acompañado de una diseminación extensa.

Muchas observaciones sugieren que la simple localización anatómica de la neoplasia y las vías naturales de drenaje venoso no explican totalmente la distribución sistémica de las metástasis. Por ejemplo, el carcinoma de próstata se extiende, sobre todo, al hueso; los carcinomas broncogénos tienden a afectar la glándula suprarrenal y el cerebro, y los neuroblastomas se extienden al hígado y a los huesos. Por el contrario, los músculos esqueléticos, aunque tienen abundantes capilares, raramente son el foco de depósitos secundarios. Más adelante se describe la base molecular de este alojamiento específico de las células tumorales en los tejidos.

En conclusión, las diversas características descritas anteriormente, resumidas a continuación y en la **figura 5-12**, suelen permitir la diferenciación entre neoplasias benignas y malignas.

RESUMEN

Características de los tumores benignos y malignos

- Los tumores benignos y malignos se distinguen por: el grado de diferenciación, la velocidad de crecimiento, la invasión local y la propagación a localizaciones distantes.
- Los tumores benignos se asemejan al tejido de origen y están bien diferenciados; los malignos están poco diferenciados o son totalmente indiferenciados (anaplásicos).
- Los tumores benignos tienen un crecimiento lento; por regla general, los malignos crecen a mayor velocidad.
- Los tumores benignos están bien delimitados y presentan una cápsula; los malignos están mal delimitados e invaden los tejidos sanos adyacentes.
- Los tumores benignos permanecen en su lugar de origen; los malignos presentan invasión local y metástasis a distancia.

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que el cáncer es un trastorno del crecimiento y comportamiento celular, debe definirse su causa principal a nivel celular y molecular. La epidemiología del cáncer puede contribuir en gran medida a conocer el origen del cáncer. El concepto, actualmente bien establecido, de que el tabaquismo es una causa asociada al cáncer de pulmón surgió principalmente a partir de estudios epidemiológicos. Una comparación de la incidencia del cáncer de colon y de los hábitos dietéticos en el mundo occidental y África llevó a aceptar que el contenido en grasas y fibra de la dieta podría estar implicado en gran medida en el desarrollo de este cáncer. Pueden obtenerse importantes conocimientos de las causas del cáncer a partir de estudios epidemiológicos que relacionen influencias concretas

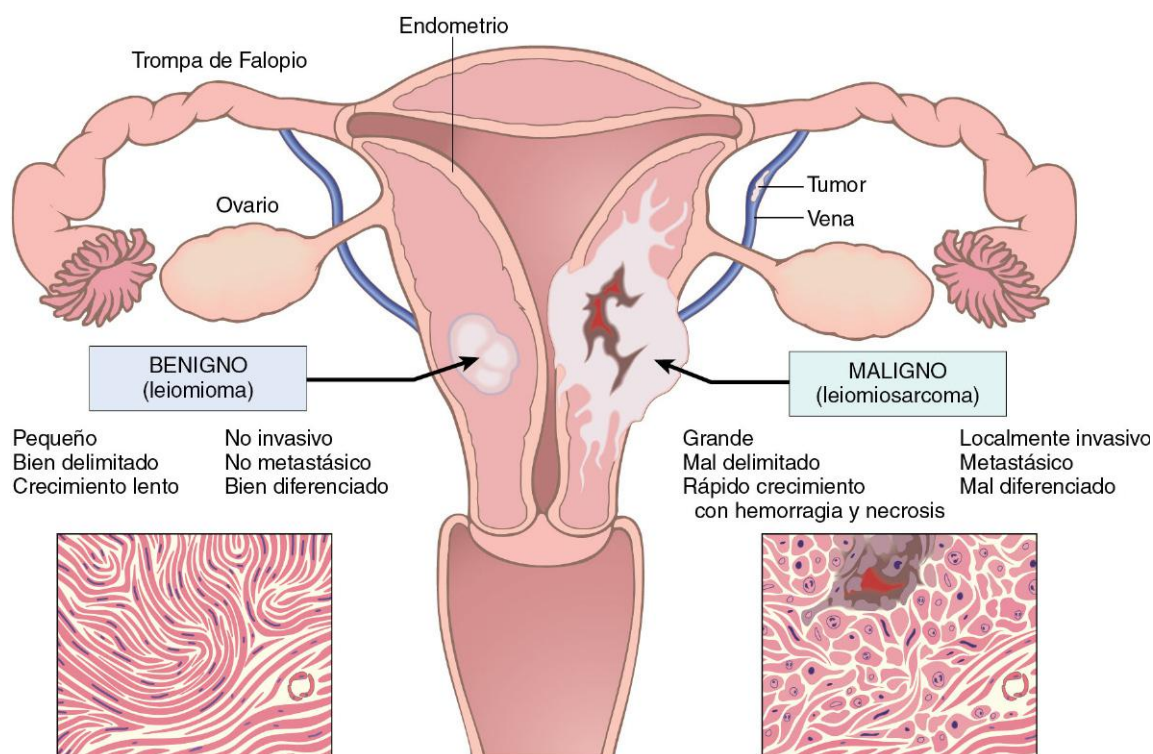


Figura 5-12 Comparación entre un tumor benigno de miometrio (leiomioma) y uno maligno de origen similar (leiomiოსарcoma).

ambientales, raciales (posiblemente hereditarias) y culturales con la aparición de neoplasias concretas. Ciertas enfermedades asociadas a un riesgo aumentado de desarrollar cáncer (trastornos preneoplásicos) también aportan claves a la patogenia del cáncer.

En la siguiente descripción, primero resumiremos la incidencia global de cáncer para tener una mejor perspectiva de la magnitud del problema; a continuación, revisaremos algunos temas relacionados con el paciente y el entorno que influyen en la predisposición a sufrir cáncer.

Incidencia del cáncer

Puede obtenerse alguna perspectiva de la probabilidad de desarrollar una forma concreta de cáncer a partir de los datos nacionales de incidencia y mortalidad. Globalmente, se calculó que en 2011 se producirían alrededor de 1,5 millones de casos nuevos de cáncer y 569.000 personas morirían de cáncer en EE. UU. En la figura 5-13 se presenta la incidencia de las formas más comunes de cáncer y las principales causas de muerte.

Durante varias décadas, han cambiado las tasas de mortalidad de muchas formas de neoplasia maligna. Es especialmente notable el aumento significativo en la tasa de mortalidad global por cáncer entre hombres que fue atribuido, en gran medida, al cáncer de pulmón, pero que finalmente empezó a caer. Por el contrario, la tasa de mortalidad global en las mujeres ha disminuido ligeramente, principalmente por una reducción de las tasas de mortalidad por cánceres de cuello del útero, estómago e intestino grueso. Estas tendencias positivas se han visto contrarrestadas por el llamativo ascenso de la tasa de cáncer de pulmón entre las mujeres, la cual, no hace mucho, era una forma relativamente infrecuente de neoplasia en este sexo. La reducción de la tasa de mortalidad por cáncer de cuello del útero está directamente relacionada con el uso generalizado de los estudios de citología para la detección precoz de este tumor y de sus lesiones precursoras. El desarrollo de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) puede eliminar por completo este tipo de cáncer en

los próximos años. Las causas de la disminución de las tasas de mortalidad por cánceres de estómago no están claras; sin embargo, se ha especulado sobre la decreciente exposición a carcinógenos de la dieta.

Variables geográficas y ambientales

Aunque se han realizado muchos e impresionantes adelantos en el conocimiento de la patogenia molecular del cáncer con el análisis de cánceres hereditarios, cabe mencionar que los factores ambientales son la causa principal de los cánceres esporádicos más comunes. Este concepto se confirma con las diferencias geográficas en las tasas de mortalidad de formas específicas de cáncer. Por ejemplo, las tasas de mortalidad por cáncer de mama son de cuatro a cinco veces más altas en EE. UU. y Europa que en Japón. Por el contrario, la tasa de mortalidad por carcinoma de estómago en los dos sexos es unas siete veces más alta en Japón que en EE. UU. El carcinoma hepatocelular, relativamente infrecuente en EE. UU., es el cáncer más mortal en muchas poblaciones de África. Casi todas las pruebas indican que estas diferencias geográficas son ambientales más que genéticas. Entre los *nisei* (japoneses de segunda generación que viven en EE. UU.), las tasas de mortalidad de ciertas formas de cáncer ocupan un lugar intermedio entre las de los naturales de Japón y las de los norteamericanos que han vivido en EE. UU. durante muchas generaciones. Las dos tasas se aproximan con el paso de las generaciones.

No son pocos los carcinógenos ambientales. Acechan en el medioambiente, en el lugar de trabajo, en la comida y en los hábitos personales. Pueden ser tan universales como la luz del sol, encontrarse especialmente en ámbitos urbanos (p. ej., amianto) o limitarse a determinadas profesiones (tabla 5-2). Se ha descrito la posible implicación de ciertas características de la dieta como influencias predisponentes. Entre las posibles influencias ambientales, las más importantes en términos de prevención son las relacionadas con los hábitos personales, especialmente el tabaquismo y el consumo crónico de alcohol. El riesgo de cáncer de cuello del útero está relacionado con la

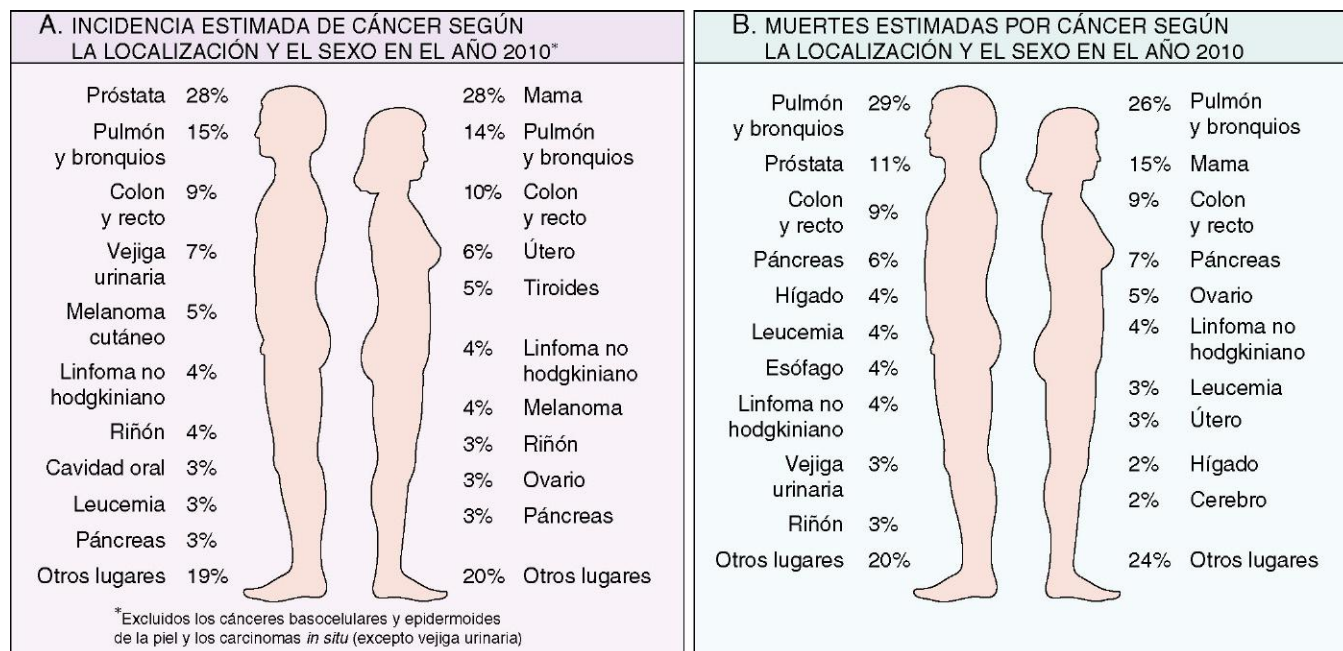


Figura 5-13 Incidencia y mortalidad del cáncer según la localización y el sexo.
(Adaptado de Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 60:277–300, 2010.)

Tabla 5-2 Cánceres relacionados con profesiones

Agentes o grupos de agentes	Lugar del cáncer humano y tipo del que se disponen pruebas razonables	Uso o aparición típicos
Amianto	Pulmón, mesotelioma, tubo digestivo (esófago, estómago, intestino grueso)	Utilizado antes en muchas aplicaciones por la resistencia al fuego, al calor y a la fricción; aún se encuentra en la construcción y también en tejidos resistentes al fuego, materiales de fricción (p. ej., revestimientos de frenos), papeles de base y techado y baldosas de suelos
Arsénico y compuestos de arsénico	Pulmón, piel, hemangiosarcoma	Derivado del fundido de metales Componente de aleaciones, dispositivos eléctricos y semiconductores, medicamentos y herbicidas, fungicidas y baños desinfectantes de animales
Benceno	Leucemia	Componente principal del aceite ligero Existen muchas aplicaciones en impresión y litografía, pintura, goma, limpieza en seco, adhesivos y recubrimientos y detergentes Anteriormente se utilizaba como disolvente y fumigador
Berilio y compuestos de berilio	Pulmón	Combustible de misiles y vehículos espaciales Endurecedor de aleaciones de metales ligeros, especialmente en aplicaciones aeroespaciales y reactores nucleares
Cadmio y compuestos de cadmio	Próstata	Entre sus usos se encuentran los pigmentos amarillos y fósforos Encontrado en soldadores Utilizado en baterías y como aleación y en chapados y revestimientos de metales
Cloruro de vinilo	Angiosarcoma, hígado	Refrigerante Monómero para polímeros de vinilo Adhesivo para plásticos Antes propulsor en aerosol inerte en contenedores presurizados
Cromo, compuestos	Pulmón	Componente de aleaciones de metales, pinturas, pigmentos y conservantes
Níquel, compuestos	Nariz, pulmón	Chapado de níquel Componente de aleaciones de hierro, cerámica y baterías Derivado de la soldadura por arco de acero inoxidable
Óxido de etileno	Leucemia	Agente para madurar frutas y frutos secos Utilizado en propulsores de cohetes y síntesis química, en fumigantes de productos alimenticios y tejidos, y en esterilizantes para equipos hospitalarios
Radón y productos de su desintegración	Pulmón	De la desintegración de minerales que contienen uranio Puede ser un riesgo grave en canteras y minas

Modificado a partir de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 46:70–92, 1996, con autorización de Lippincott Williams & Wilkins.

edad a la que se mantienen las primeras relaciones sexuales y el número de parejas sexuales (que hacen sospechar un papel causal de la transmisión venérea del VPH oncógeno). No hay salida: parece que todo lo que hacemos para ganarnos la vida, para subsistir o para disfrutar es ilegal, inmoral o engorda, o —lo que es más preocupante—, puede ser carcinógeno.

Edad

En general, la frecuencia de cáncer aumenta con la edad. La mortalidad por cáncer se produce con mayor frecuencia entre los 55 y los 75 años de edad; la tasa disminuye después de los 75 años. El aumento de la incidencia con la edad puede explicarse por la acumulación de mutaciones somáticas asociadas a la aparición de neoplasias malignas (descrito más adelante). La reducción de la inmunidad que acompaña al envejecimiento también podría ser un factor.

El cáncer causa poco más del 10% de todas las muertes en niños menores de 15 años (v. capítulo 5). Los principales cánceres mortales en niños son la leucemia, los tumores del sistema nervioso central, los linfomas, los sarcomas de tejidos blandos y los sarcomas óseos. Como se describe más adelante, el estudio de varios tumores infantiles, especialmente el retinoblastoma,

ha aportado conocimientos fundamentales a la patogenia de la transformación maligna.

Herencia

En la actualidad, las pruebas indican que no solo existen influencias ambientales sino también una predisposición hereditaria para desarrollar muchos tipos de cáncer, incluidos los más comunes. Las formas hereditarias de cáncer pueden dividirse en tres grupos en función de su patrón de herencia (tabla 5-3).

Síndromes autosómicos dominantes de cáncer

Los síndromes autosómicos dominantes de cáncer comprenden varios cánceres bien definidos en los que la herencia de un único gen mutante aumenta en gran medida el riesgo de desarrollar un tumor. La predisposición a presentar esos tumores muestra un patrón de herencia autosómica dominante. El retinoblastoma infantil es el ejemplo más notable de esta categoría. En torno al 40% de los retinoblastomas son familiares. Como veremos más adelante, las mutaciones desactivadoras de un *gen supresor tumoral* son responsables del desarrollo de este tumor en familias. Los portadores del gen tienen un aumento del riesgo de desarrollar retinoblastoma de 10.000 veces. A diferencia del

Tabla 5-3 Predisposición hereditaria al cáncer

Síndromes hereditarios de cáncer	
Gen(es)	Predisposición hereditaria
RB	Retinoblastoma
TP53	Síndrome de Li-Fraumeni (diversos tumores)
p16INK4A	Melanoma
APC	Poliposis adenomatosa familiar/cáncer de colon
NF1, NF2	Neurofibromatosis de tipos I y 2
BRCA1, BRCA2	Tumores de mama y ovario
MEN1, RET	Neoplasia endocrina múltiple de tipos I y 2
MSH2, MLH1, MSH6	Cáncer de colon hereditario sin poliposis
PATCH	Síndrome del carcinoma basocelular nevoideo
Síndromes autosómicos recesivos de reparación de ADN defectuosa	
Xerodermia pigmentaria	
Ataxia-telangiectasia	
Síndrome de Bloom	
Anemia de Fanconi	
Cánceres familiares de herencia incierta	
Cáncer de mama (no relacionado con BRCA1 o BRCA2)	
Cáncer de ovario	
Cáncer pancreático	

retinoblastoma esporádico, los pacientes con la forma familiar desarrollan tumores bilaterales y también tienen un riesgo muy aumentado de presentar un segundo cáncer, en particular un osteosarcoma.

Los tumores de este grupo con frecuencia se asocian a un fenotipo de marcador específico. Pueden existir múltiples tumores benignos en el tejido afectado, como sucede en la poliposis familiar del colon y en las neoplasias endocrinas múltiples (v. tabla 5-3). A veces, están presentes anomalías tisulares que no son el objetivo de la transformación (p. ej., nódulos de Lisch y manchas café con leche en la neurofibromatosis de tipo 1; v. capítulo 22).

Síndromes autosómicos recesivos de reparación defectuosa del ADN

Una serie de trastornos autosómicos recesivos poco frecuentes se caracterizan como grupo por presentar inestabilidad de los cromosomas o del ADN y altas tasas de determinados cánceres. Uno de los trastornos mejor estudiados es la xerodermia pigmentaria, en la que existe un defecto en la reparación del ADN. Más adelante se describen este y otros trastornos familiares de inestabilidad del ADN.

Cánceres familiares de herencia indeterminada

Prácticamente todos los tipos de cánceres habituales que se presentan de forma esporádica se han descrito también en formas familiares con un patrón de herencia confuso. Algunos ejemplos son los carcinomas de colon, mama, ovario y cerebro. Las características que definen estos cánceres familiares son una edad temprana de inicio, tumores en dos o más familiares cercanos del caso índice y, en ocasiones, tumores múltiples o bilaterales. Los cánceres familiares no se asocian a fenotipos de marcadores específicos; por ejemplo, los cánceres de colon no se originan en pólipos benignos preexistentes, al contrario de lo que sucede en el síndrome de poliposis adenomatosa familiar. En general, los hermanos tienen un riesgo relativo de entre 2 y 3. El análisis de segregación de familias extensas habitualmente revela que la predisposición a los tumores es dominante, pero

cuya penetrancia incompleta o su herencia multifactorial no es fácil de descartar.

En resumen, no más del 5-10% de todos los cánceres humanos entran en una de las tres categorías mencionadas. ¿Y qué podemos decir sobre la influencia de la herencia en la importante preponderancia de los tumores malignos? Van apareciendo datos que indican que la influencia de los factores hereditarios es sutil e indirecta en ocasiones. El genotipo puede influir en la probabilidad de desarrollar cánceres inducidos por el entorno. Por ejemplo, los polimorfismos de enzimas metabolizadoras de fármacos aportan la predisposición genética a padecer un cáncer de pulmón en fumadores. Sorprendentemente, en los estudios de asociación pangenómicos (EAPG) en el cáncer de pulmón, que intentaban identificar las variantes genéticas comunes que aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer, se identificaron variantes en las que la presencia de un tipo de receptor del ácido nicotínico se asociaba al desarrollo de cáncer de pulmón. Cabe mencionar que esas variantes se relacionaban fuertemente con el número de cigarrillos fumados, lo que indicaría que aumentaban indirectamente el riesgo del cáncer de pulmón al potenciar la capacidad adictiva de los cigarrillos.

Lesiones preneoplásicas adquiridas

Igual que algunas afecciones hereditarias incrementan el riesgo de desarrollar determinados cánceres, también lo hacen ciertas afecciones adquiridas que, en términos generales, se conocen como *lesiones preneoplásicas* o, simplemente, «*precánceres*», denominaciones poco afortunadas porque implican su inevitabilidad, a pesar de que, de hecho, en su mayor parte no evolucionarán a un cáncer, si bien su presencia aumenta la probabilidad de desarrollar un proceso maligno. En muchos casos, las lesiones precursoras se originan en el entorno de una lesión tisular o inflamación crónicas, que pueden aumentar la probabilidad de que se produzca el proceso maligno al estimular la proliferación regeneradora continua o al exponer las células a los subproductos de la inflamación. Estos dos procesos pueden inducir la aparición de mutaciones somáticas (descritas más adelante). El análisis molecular ha demostrado que muchas afecciones precursoras presentan algunas de las lesiones genéticas que se encuentran en sus cánceres asociados. Desde el punto de vista clínico, es importante reconocer esas lesiones precursoras, ya que su eliminación o inversión puede prevenir el desarrollo del cáncer. Una breve relación de algunas de las lesiones precursoras más importantes es la siguiente:

- Metaplasia escamosa y displasia de la mucosa bronquial, que se ven en fumadores habituales —un factor de riesgo de cáncer de pulmón—
- Hiperplasia y displasia de endometrio, que se observan en mujeres con estimulación estrógena sin oposición —un factor de riesgo de carcinoma de endometrio—
- Leucoplasia de la cavidad oral, de la vulva o del pene, que puede progresar a carcinoma epidermoide
- Adenomas vellosos del colon, asociados a un elevado riesgo de transformación en cáncer colorrectal

En este contexto, cabe preguntarse: «¿Cuál es el riesgo de cambio maligno en una neoplasia benigna?» —o, dicho de otra manera, «¿Son precancerosos los tumores benignos?»—. En general, la respuesta es no, pero es inevitable que haya excepciones y quizá es mejor decir que cada tipo de tumor benigno se asocia a un determinado nivel de riesgo, que varía entre alto y prácticamente inexistente. Por ejemplo, a medida que crecen, los adenomas del colon pueden sufrir una transformación maligna en el 50% de los casos; por el contrario, el cambio maligno es muy raro en los leiomiomas del útero.

RESUMEN

Epidemiología del cáncer

- La incidencia del cáncer varía según la edad, la raza, los factores geográficos y las características genéticas. La máxima frecuencia de cáncer se observa en las dos edades extremas de la vida. La variación geográfica es debida, casi siempre, a distintas exposiciones ambientales.
- La mayoría de los cánceres son de aparición esporádica, pero algunos muestran una agrupación familiar. La predisposición a los cánceres hereditarios puede ocurrir a causa de herencia autosómica dominante o recesiva. Mientras en la dominante suele heredarse una mutación de genes supresores del cáncer (células germinales), en la recesiva habitualmente existen defectos hereditarios de la reparación del ADN.
- Los cánceres familiares tienden a ser bilaterales y a aparecer a una edad más temprana que los esporádicos.
- Algunas enfermedades adquiridas, denominadas lesiones preneoplásicas, se asocian a un aumento de riesgo de desarrollo de cáncer.

CARCINOGENIA: LAS BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

Se podría afirmar que la abundante bibliografía sobre las bases moleculares del cáncer ha superado, incluso, el crecimiento de los tumores más malignos. Es fácil que investigadores y estudiantes se pierdan en este bosque creciente de información. Por tanto, a continuación, se revisan algunos de los principios fundamentales como punto de partida para una consideración más detallada de las bases genéticas del cáncer.

- Como ya se ha comentado, *en el corazón de la carcinogenia yace el daño genético no mortal*. Este daño genético (o mutación) puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, como productos químicos, radiaciones o virus, o heredarse en la línea germinal. La hipótesis genética del cáncer implica que una masa tumoral es consecuencia de la expansión clonal de una única célula progenitora que ha sufrido un daño genético (es decir, los tumores son monoclonales). Estas expectativas se han observado en todos los tumores cuya secuencia genómica ha sido analizada sistemáticamente.
- Las principales dianas de las lesiones genéticas son *cuatro clases distintas de genes reguladores normales* —protooncogenes (promoción del crecimiento), genes supresores tumorales (inhibición del crecimiento), genes de regulación de la muerte celular programada (apoptosis) y genes relacionados con la reparación del ADN—. Tal como se describe a continuación, y en términos de crecimiento y supervivencia, las alteraciones genéticas de las células tumorales, en conjunto, les confieren ciertas ventajas sobre las células no tumorales.
- Los *oncogenes* son genes que inducen la aparición de un fenotipo transformado cuando se expresan en las células. En la historia de la oncología supuso un gran avance descubrir que la mayoría de los oncogenes están mutados o muestran una sobreexpresión de versiones de genes celulares normales, que se denominan *protooncogenes*. La mayoría de los oncogenes conocidos codifican factores de transcripción, proteínas reguladoras del crecimiento o proteínas que participan en la supervivencia de la célula, así como en las interacciones célula-célula y célula-matriz. Se consideran

dominantes porque la mutación de un único alelo puede inducir la transformación celular.

- Los *genes supresores tumorales* son genes que suelen impedir el crecimiento descontrolado. Si mutan o desaparecen de la célula, permiten el desarrollo del fenotipo transformado. Normalmente, ambos alelos de los genes supresores tumorales deben estar dañados para que se produzca la transformación. No obstante, en un trabajo reciente se ha demostrado claramente que, en algunos casos, la pérdida de un único alelo de un gen supresor tumoral puede favorecer la transformación (haploinsuficiencia).
- A efectos prácticos, los genes supresores tumorales se clasifican en dos grupos, «gobernadores» y «guardianes». Los «gobernadores» son los genes supresores tumorales clásicos, como *RB*, en los que la mutación provoca la transformación al eliminar un freno importante de la proliferación celular. Por su parte, los genes «guardianes» son los responsables de la detección del daño del genoma. Algunos de esos genes inician y coordinan una compleja «respuesta de control del daño» que provoca el cese de la proliferación o, cuando el daño es demasiado grande como para ser reparado, induce la apoptosis. En este grupo, el gen *TP53*, el denominado «guardián del genoma», es un prototipo de gen supresor tumoral. Otros genes guardianes participan directamente en el reconocimiento y la reparación de algunos tipos específicos de daños del ADN. Se trata de genes que han mutado en los síndromes autosómicos recesivos de reparación del ADN. La mutación de *TP53* o de otros detectores de daños del genoma no provocan directamente la transformación de las células: la pérdida de la función de guardián no afecta directamente a la proliferación celular o a la apoptosis, sino que permite y acelera la adquisición de mutaciones en los oncogenes y genes supresores tumorales que, finalmente, provocará el desarrollo de un cáncer. Este incremento de la tasa de mutaciones a menudo se conoce como *fenotipo mutador*.
- Los genes que regulan la apoptosis y la reparación del ADN pueden actuar como protooncogenes (la pérdida de una copia es suficiente) o como genes supresores tumorales (con la pérdida de ambas copias).

Varios tipos de alteraciones pueden afectar a los genes que causan un cáncer y conducir a la transformación celular (como se describe en la sección siguiente). A continuación, se comentan las distintas lesiones genéticas que subyacen a la mutación de genes en el cáncer.

LESIONES GENÉTICAS EN EL CÁNCER

Las modificaciones genéticas que caracterizan las mutaciones asociadas al cáncer pueden ser muy sutiles (p. ej., mutaciones puntuales o inserciones y deleciones) o suficientemente grandes como para producir modificaciones en el cariotipo. Las mutaciones puntuales pueden activar o inactivar los productos proteicos resultantes, como, por ejemplo, las que se producen en los protooncogenes como *RAS* o *EGFR*, que con frecuencia provocan una sobreactividad de la proteína al alterar un aminoácido regulador interno y dar lugar a una proteína constitutivamente activa. No obstante, las mutaciones puntuales de los supresores tumorales, como las que afectan a los genes *RB* o *TP53*, reducen o desactivan la función de la proteína codificada.

Modificaciones en el cariotipo de los tumores

La lesión genética que activa los oncogenes o inactiva los genes supresores tumorales también puede ser muy sutil (como ya se ha descrito) o tan grande como para ser detectada en el cariotipo.

Algunos cánceres tienen un cariotipo prácticamente normal, mientras que otros presentan aneuploidía, con pérdidas y ganancias de cromosomas enteros o solo de alguno de sus brazos. Las anomalías del cariotipo no son aleatorias y aparecen con frecuencia en algunas neoplasias o, incluso, pueden ser características de un tumor en particular. Se han identificado anomalías específicas en la mayoría de las leucemias y linfomas, así como en un número creciente de tumores no hematopoyéticos. Los tipos más habituales de anomalías estructurales no aleatorias en las células tumorales son: 1) las translocaciones equilibradas; 2) las deleciones, y 3) las manifestaciones citogenéticas de la amplificación génica.

Translocaciones equilibradas

Las translocaciones equilibradas se asocian especialmente a ciertos procesos malignos, en particular a tipos concretos de neoplasias hematopoyéticas y mesenquimatosas. Las translocaciones pueden activar los protooncogenes de dos formas:

- Algunas translocaciones dan lugar a la sobreexpresión de protooncogenes al eliminar sus elementos reguladores normales y someterlos al control de un promotor inadecuado y muy activo. Dos tipos distintos de linfomas de linfocitos B son ejemplos básicos de este mecanismo. En más del 90% de los casos del linfoma de Burkitt se detecta una translocación, normalmente entre los cromosomas 8 y 14, que provoca la sobreexpresión del gen MYC en el cromosoma 8 por yuxtaposición con los elementos reguladores del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas en el cromosoma 14. En los linfomas foliculares de linfocitos B, la translocación recíproca entre los cromosomas 14 y 18 ocasiona la sobreexpresión del gen antiapoptosis BCL2, en el cromosoma 18, también dirigido por elementos génicos relacionados con las inmunoglobulinas.
- Otras translocaciones oncogénicas crean genes de fusión que codifican nuevas proteínas quiméricas. La más famosa es la del cromosoma Philadelphia (Ph) en la leucemia mieloide crónica, que consiste en una translocación recíproca y equilibrada entre los cromosomas 22 y 9 (fig. 5-14). Como consecuencia, el cromosoma 22 que se obtiene (cromosoma Ph aparece acortado). Este cambio citogenético, que se ve en más del 90% de los casos de leucemia mieloide crónica, es un marcador fiable de esta enfermedad y los pocos casos

con cromosoma Ph negativo muestran signos moleculares de reordenamiento BCR-ABL, la consecuencia fundamental de la translocación Ph. Como veremos más adelante, esos cambios dan lugar a la aparición del gen de fusión BCR-ABL, con potente actividad tirosina cinasa.

Las células linfoides son el objetivo más frecuente de los reordenamientos génicos (que pueden adoptar la forma de translocaciones, inversiones o deleciones internas), ya que esas células presentan roturas en el ADN necesarias durante los procesos de recombinación del gen del receptor del anticuerpo o el linfocito T. Hay otros dos tipos de tumores mesenquimatosos, las neoplasias mieloides (leucemias mieloides agudas y síndromes mieloproliferativos) y los sarcomas, que con frecuencia también presentan translocaciones repetidas, como t(11;22)(q24;12) en el sarcoma de Ewing, que da lugar a la fusión del factor de transcripción EWS con Fli-1. Se desconoce la causa de las roturas del ADN que provocan las translocaciones cromosómicas en las neoplasias mieloides y los sarcomas.

La identificación de los reordenamientos cromosómicos repetidos en los carcinomas va un paso por detrás, debido a la complejidad de los cariotipos de esos tumores, aunque las nuevas técnicas moleculares están permitiendo desenredar esta maraña de datos. Igual que sucede con los procesos malignos sanguíneos y los sarcomas, los reordenamientos génicos de los tumores sólidos también contribuyen a la carcinogénesis, ya sea aumentando la expresión de un oncogén o generando un nuevo gen de fusión. Por ejemplo, en los carcinomas de próstata se encuentran varios genes de fusión TMPRSS-ETS que ponen a los genes del factor de transcripción de la familia ETS bajo el control del promotor TMPRSS, que se activa por andrógenos. El efecto neto de esos reordenamientos es la expresión dependiente de andrógenos inadecuada de los factores de transcripción de la familia ETS. Los reordenamientos del gen HMGA2 que se encuentran en los adenomas pleomorfos y en otros tumores ocasiona la sobreexpresión del factor de transcripción HMGA2 mediante un mecanismo insólito: rempazan la región 3' no traducida del gen HMGA2 con la de otro gen, eliminando así los lugares clave de unión de los microácidos ribonucleicos (micro-ARN) reguladores negativos. Aunque los mecanismos no se conocen aún en su totalidad, la sobreexpresión de HMGA2 o ETS parece promover la carcinogénesis al alterar la expresión de varios genes que son los objetivos de esos factores de transcripción. Otro tipo poco frecuente, pero clínicamente importante, de reordenamiento crea un gen de fusión EML4-ALK, que aparece en el 4% de los carcinomas de pulmón. La cinasa EML4-ALK es constitutivamente activa y regula positivamente la señalización a través de varias vías procrecimiento. Como se describe más adelante, los cánceres de pulmón que expresan esta proteína de fusión responden a los inhibidores de la cinasa ALK.

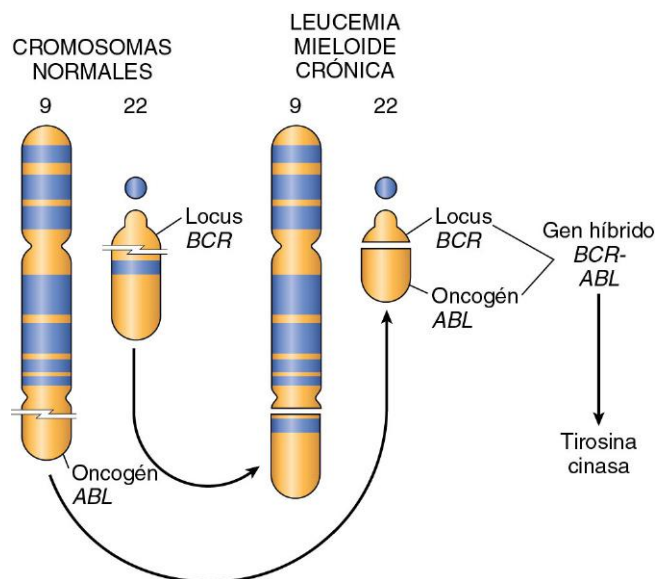


Figura 5-14 La translocación cromosómica y el oncogén asociado en la leucemia mieloide crónica.

Deleciones

Las deleciones cromosómicas son la segunda anomalía más frecuente en el cariotipo de las células tumorales. Comparadas con las translocaciones, las deleciones que son tan grandes como para poder ser observadas en el cariotipo son más frecuentes en los tumores sólidos no hematopoyéticos. Sin embargo, a nivel molecular es frecuente encontrar deleciones también en los tumores hematopoyéticos. La deleción de regiones específicas de los cromosomas puede dar lugar a genes supresores tumorales concretos que, en general, requieren la inactivación de ambos alelos para que puedan contribuir a la carcinogénesis. Para lograrlo, un mecanismo que se produce con frecuencia es la mutación puntual inactivadora de un alelo, seguida por la deleción del otro alelo no mutado. Tales deleciones dan lugar a la pérdida de heterocigisidad (LOH, del inglés *loss of heterozygosity*), ya que las variantes genéticas antes heterocigóticas ahora solo tendrán un

alelo y todas las que se encuentren en la región de la delección se detectarán como homocigóticas. Como se expone más adelante, las delecciones que afectan al cromosoma 13q14, donde se ubica el gen *RB*, se asocian al retinoblastoma, y la delección del 17p, a la pérdida de la proteína p53.

Amplificaciones génicas

Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes mediante amplificación, con la consiguiente sobreexpresión de proteínas, que, de lo contrario, serían normales. Tal amplificación puede producir varios cientos de copias del protooncogén en la célula tumoral. Es posible identificar con facilidad los genes amplificados mediante hibridación molecular con las sondas de ADN adecuadas. En algunos casos, los genes amplificados producen modificaciones en los cromosomas que pueden ser visualizados con el microscopio. Se ven dos patrones, mutuamente excluyentes: varias estructuras extracromosómicas pequeñas, denominadas «diminutos dobles», y otras regiones que tiñen de forma homogénea. Estas últimas se generan por la inserción de los genes amplificados en las localizaciones nuevas dentro de los cromosomas, que pueden encontrarse alejadas de la posición habitual de los genes afectados. Como las regiones que contienen los genes amplificados carecen de un patrón de bandas normal, aparecen homogéneas en el cariotipo de bandas G. Los casos más interesantes de amplificación afectan a los genes *NMYC* en el neuroblastoma y *ERBB2* en el cáncer de mama. El gen *NMYC* se encuentra amplificado en el 25-30% de los neuroblastomas y su amplificación se asocia a un mal pronóstico (fig. 5-15), mientras que la amplificación del gen *HER2/NEU* (también conocido como *ERBB2*) se presenta en el 20% de los cánceres de mama y el tratamiento con anticuerpos dirigidos frente a este receptor ha demostrado ser eficaz en este subgrupo de tumores.

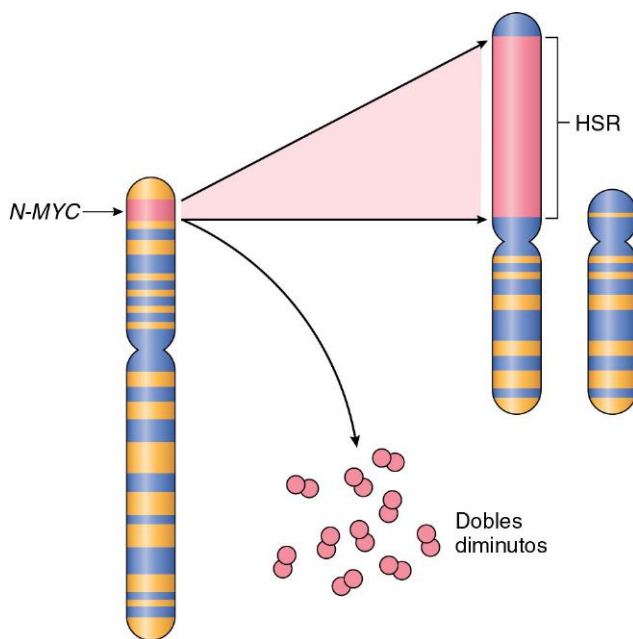


Figura 5-15 Amplificación del gen *N-MYC* en el neuroblastoma humano. El gen *N-MYC*, presente normalmente en el cromosoma 2p, se amplifica y se visualiza como dobles diminutos extracromosómicos o como una región de tinción homogénea integrada en el cromosoma (HSR, del inglés *homogeneous-staining region*). La integración incluye otros autosomas como 4, 9 o 13.

(Modificado a partir de Brodeur GM, Seeger RC, Sather H, et al: Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastomas. *Cancer* 58:541, 1986. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc, a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

Aneuploidía

La *aneuploidía* se define como un número de cromosomas que no es múltiplo del estado haploide; es decir, en el hombre se refiere a un número de cromosomas que no es múltiplo de 23. La aneuploidía es notablemente frecuente en el cáncer, en particular en los carcinomas, y se propuso como causa de la carcinogénesis hace más de 100 años. Con frecuencia, es consecuencia de errores en el control de la mitosis, un mecanismo principal de control del ciclo celular que actúa evitando la segregación incorrecta de los cromosomas. El control de la mitosis evita la aneuploidía al inhibir el tránsito irreversible a la anafase hasta que todos los cromosomas replicados hayan creado sus inserciones activas con los microtúbulos del huso. La ausencia completa de control de la mitosis da lugar a una letalidad autónoma dirigida por la propia célula, como consecuencia de la incorrecta segregación masiva de los cromosomas. No obstante, es difícil definir los datos mecanicistas que expliquen la aneuploidía como causa de la carcinogénesis y no como su consecuencia.

Micro-ARN y cáncer

Como se describe en el capítulo 6, el micro-ARN (mi-ARN) es un fragmento de ARN monocatenario no codificador que mide aproximadamente 22 nucleótidos y que funciona como regulador negativo de los genes. Inhibe la expresión postranscripcional al reprimir la traducción o, en algunos casos, al escindir el ARN mensajero (ARNm). En vista de su importante función de control del crecimiento, de la diferenciación y de la supervivencia de la célula, no resulta sorprendente que los datos existentes apoyen su participación en la carcinogénesis.

Como se muestra en la figura 5-16, los mi-ARN pueden participar en la transformación neoplásica, al aumentar la expresión de los oncogenes o al reducir la expresión de los genes supresores tumorales. Si un mi-ARN inhibe la traducción de un oncogén, la reducción de la cantidad o de la función de ese mi-ARN conducirá a la sobreproducción del producto del oncogén. Por el contrario, si el objetivo del mi-ARN es un gen supresor tumoral, la sobreactividad del mi-ARN podría reducir la proteína supresora tumoral. Tales relaciones han quedado establecidas al estudiar el perfil del mi-ARN en varios tumores del hombre. Por ejemplo, la regulación negativa o la delección de ciertos mi-ARN en algunas leucemias y linfomas dan lugar al aumento de la expresión de *BCL2*, el gen antiapoptótico. Por tanto, al regular negativamente el mismo, esos mi-ARN se comportan como genes supresores tumorales. De modo parecido, se ha detectado la regulación positiva de los oncogenes *RAS* y *MYC* mediada por mi-ARN en tumores de pulmón y en algunas leucemias de linfocitos B, respectivamente.

Modificaciones epigénéticas y cáncer

La *epigenética* se refiere a los cambios hereditarios y reversibles que tienen lugar en la expresión génica sin que se produzca una mutación. Tales cambios implican modificaciones postraduccionales en las histonas y la metilación de ADN que afectan a la expresión génica. En las células normales diferenciadas la mayor parte del genoma no se expresa. Esas regiones del genoma están silenciadas por la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas. Por otro lado, las células cancerosas se caracterizan por una hipometilación global del ADN y una hipermetilación selectiva localizada en genes promotores. De hecho, en los últimos años se ha demostrado fehacientemente que los genes supresores tumorales a veces están silenciados por la hipermetilación de las secuencias promotoras y no por una mutación. Como se describe más adelante, *CDKN2A* es un locus complejo

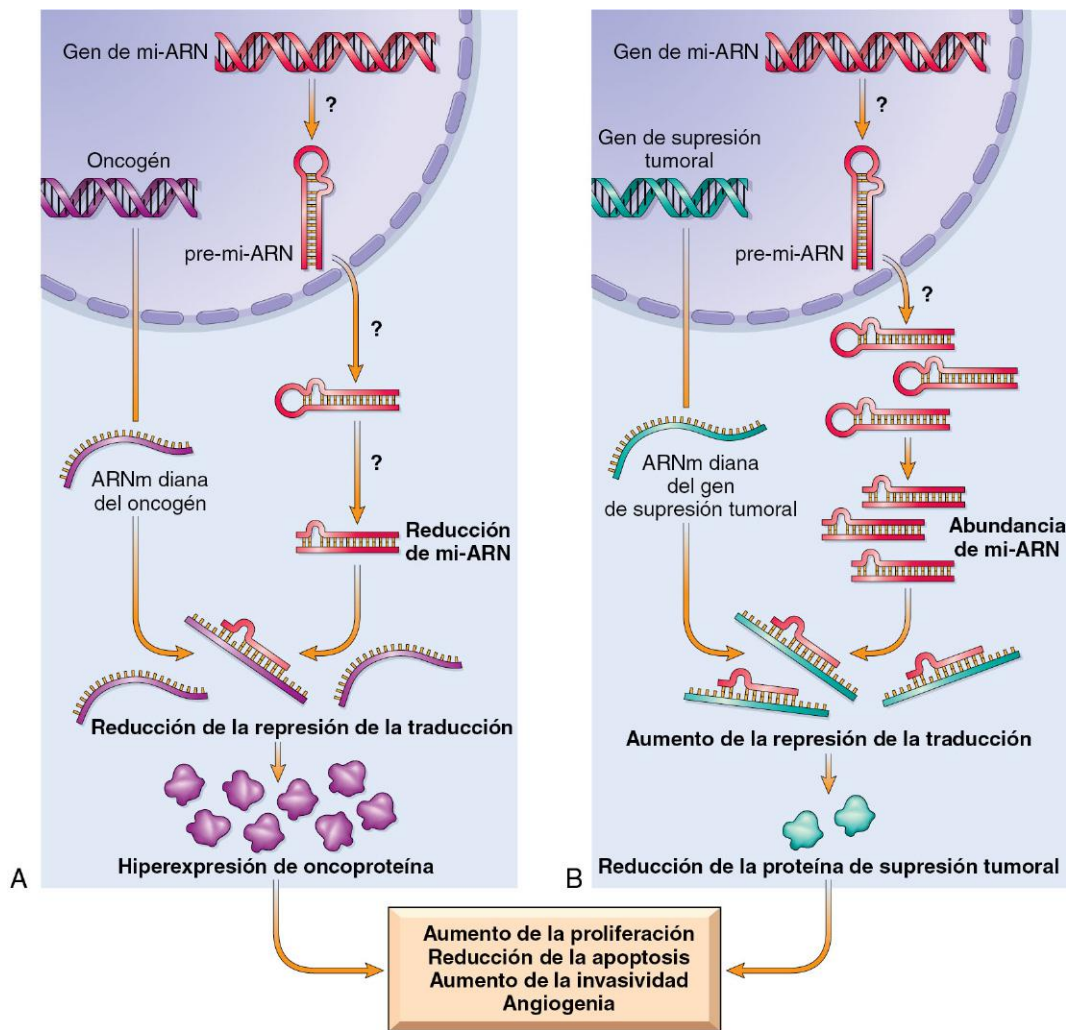


Figura 5-16 Papel de los mi-ARN en la génesis tumoral. **A.** La actividad disminuida de un mi-ARN que inhibe la traducción de un oncogén ocasiona la aparición de un exceso de oncoproteínas. **B.** La hiperactividad de un mi-ARN cuya diana es un gen de supresión tumoral reduce la producción de la proteína supresora. En **A** y **B**, los interrogantes indican que no se conocen del todo los mecanismos que provocan los cambios del nivel o de la actividad del mi-ARN.

que codifica dos supresores tumorales, p14/ARF y p16/INK4a, producidos a partir de dos marcos de lectura diferentes: p14/ARF se silencia de forma epigénica en los cánceres de colon y estómago, mientras que p16/INK4a lo hace en una amplia variedad de cánceres. Como este locus produce dos supresores tumorales que afectan a las vías p53 y Rb, su silenciamiento tiene el efecto beneficioso (evidentemente, desde el punto de vista del cáncer) de eliminar dos controles con una sola alteración. Por su parte, la hipometilación pangenómica elimina dos controles con una única alteración, lo que provoca inestabilidad cromosómica. Puede inducir tumores en ratones. Por tanto, los cambios epigénicos pueden influir en la carcinogénesis de muchas formas. Y, como escollo añadido, se han identificado, mediante la profunda secuenciación de genomas de cánceres, mutaciones en genes que regulan las modificaciones epigénicas en varios cánceres. Por tanto, se pueden seleccionar determinadas variaciones genéticas en el cáncer porque provocan alteraciones del «epigenoma» que favorecen el crecimiento y la supervivencia del cáncer.

El estado epigénico de un tipo de célula en particular — una característica que se describe como contexto epigénico — también dirige la respuesta a las señales que controlan el crecimiento y la diferenciación. Como ya se ha indicado, las modificaciones epigénicas regulan la expresión génica y permiten que las células con la misma composición genética (p. ej., una neurona y un

queratinocito) tengan aspectos y funciones completamente diferentes. En algunos casos, el estado epigénico de una célula afecta gravemente a su respuesta a señales que, en otras circunstancias, serían idénticas. Por ejemplo, el gen *NOTCH1* tiene una función oncogénica en la leucemia de linfocitos T, a pesar de que actúa como supresor tumoral en los carcinomas epidermoides. Resulta que el gen *NOTCH1* activado pone en funcionamiento a los genes procrecimiento en el contexto epigénico de los progenitores de los linfocitos T (p. ej., *MYC*) y los genes supresores tumorales (p. ej., *p21*) y en el de los queratinocitos.

RESUMEN

Lesiones genéticas en el cáncer

- Las células tumorales pueden adquirir mutaciones a través de varios mecanismos, incluidas las mutaciones puntuales, y anomalías cromosómicas no aleatorias que contribuyen al proceso maligno; entre estas se encuentran translocaciones equilibradas, deleciones y manifestaciones citogenéticas de la amplificación génica.

- Las translocaciones equilibradas contribuyen a la carcinogenia por la sobreexpresión de los oncogenes o por la generación de proteínas de fusión nuevas que tienen alterada su capacidad de señalización. Las deleciones afectan con frecuencia a los genes supresores tumorales, mientras que la amplificación génica incrementa la expresión de los oncogenes.
- La sobreexpresión de mi-ARN puede contribuir a la carcinogenia al reducir la expresión de los supresores tumorales, mientras que la deleción o la pérdida de expresión de mi-ARN puede conducir a la sobreexpresión de protooncogenes.
- Los genes supresores tumorales y los de reparación del ADN también pueden estar silenciados por cambios epigénicos, que implican modificaciones reversibles hereditarias en la expresión génica, que se producen no por mutación sino por la metilación del promotor.

CARCINOGENIA: UN PROCESO EN VARIAS ETAPAS

La carcinogenia es un proceso que tiene lugar en varias etapas como consecuencia de la acumulación de diversas alteraciones genéticas que, en conjunto, dan lugar al fenotipo transformado. Muchos cánceres se desarrollan a partir de lesiones precursoras no neoplásicas, cuyo análisis molecular muestra ya la existencia de alguna de las mutaciones necesarias para que se establezca un cáncer completo. Cabe suponer que esas mutaciones proporcionan a las células de la lesión precursora una ventaja selectiva. Una vez iniciados, los cánceres continúan sufriendo un proceso de selección darwiniana.

Como se ha descrito antes, las neoplasias malignas tienen varios atributos fenotípicos, como un crecimiento excesivo, invasión local y la capacidad de causar metástasis a distancia.

Además, está bien establecido que, durante un período de tiempo, muchos tumores se vuelven más agresivos y adquieren un potencial maligno aún mayor. Este fenómeno se conoce como *progresión tumoral* y no está representado simplemente por el crecimiento del tamaño tumoral. Cuidadosos estudios clínicos y experimentales muestran que la creciente malignidad con frecuencia se adquiere progresivamente. A nivel molecular, con toda probabilidad la progresión tumoral y la heterogeneidad asociada se deban a múltiples mutaciones que se acumulan de forma independiente en diferentes células, generando así subclones con distintas características (fig. 5-17), como la capacidad de invadir, la velocidad de crecimiento, la capacidad metastásica, el cariotipo, la respuesta hormonal y la susceptibilidad a los quimioterápicos. Algunas de las mutaciones pueden ser mortales; otras, estimular el crecimiento celular al afectar a los protooncogenes o a los genes supresores del cáncer. Aunque la mayoría de los tumores malignos tiene un origen monoclonal, cuando se manifiestan clínicamente, sus células son extremadamente heterogéneas.

Durante la progresión, las células tumorales están sometidas a presiones de selección inmunitarias y no inmunitarias. Por ejemplo, las células antigénicas son destruidas por las defensas del huésped, mientras que las que tienen necesidades reducidas de factores de crecimiento se seleccionan positivamente. Por tanto, un tumor en crecimiento tiende a enriquecerse para subclones que «vencen las probabilidades de fracaso» y son expertos en supervivencia, crecimiento, invasión y metástasis. Por último, la experiencia ha demostrado que los tumores que recidivan después de la quimioterapia casi siempre son resistentes si se administra de nuevo la misma pauta farmacológica. Esta resistencia adquirida es también una manifestación de la selección, ya que los subclones que sobreviven son los aquellos que presentan portadores de mutaciones por azar (o quizá por alteraciones epigénicas), que confieren la resistencia a los fármacos y son los responsables del nuevo crecimiento del tumor. Por tanto, la evolución y la selección genéticas pueden explicar las dos propiedades más nocivas de los cánceres, esto es, su tendencia a: 1) ser más agresivos, y 2) a responder peor al tratamiento con el paso del tiempo.

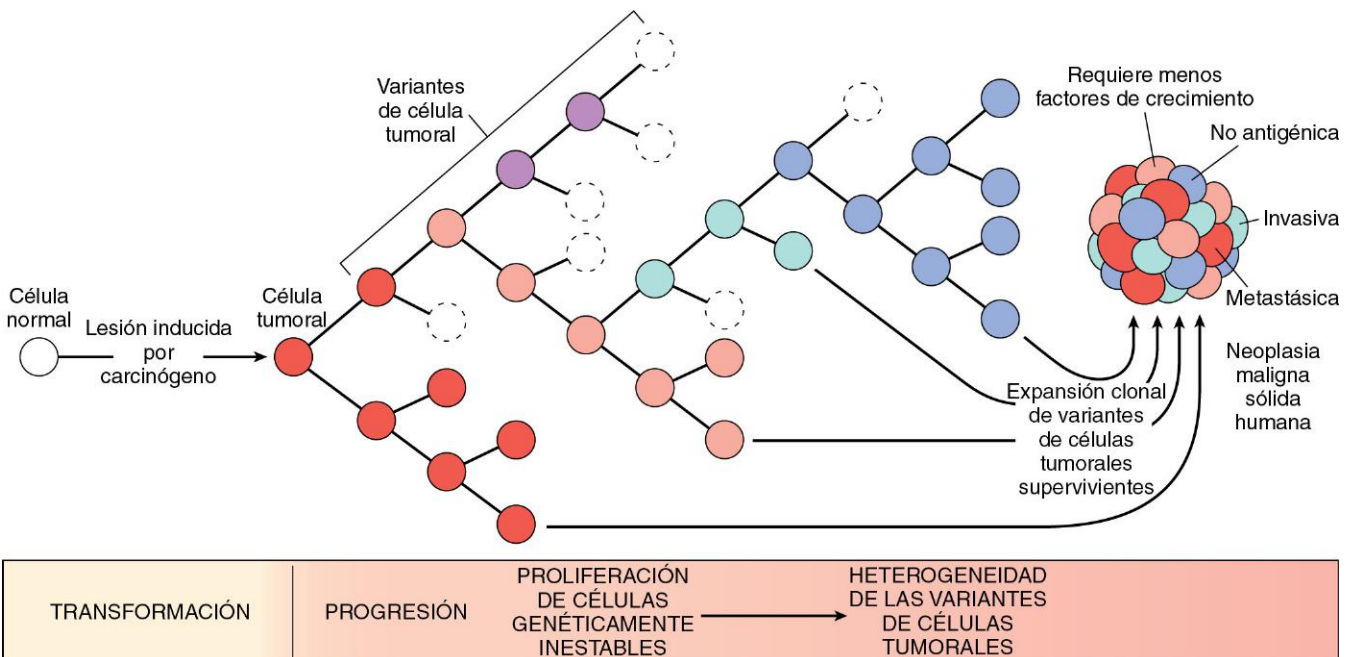


Figura 5-17 Progresión tumoral y generación de la heterogeneidad. A partir de los descendientes de la célula original transformada por múltiples mutaciones se originan nuevos subclones celulares. Con la progresión, la masa tumoral se enriquece de variantes celulares cada vez más eficientes para evadir las defensas del huésped y, también, con características más agresivas.

CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS DEL CÁNCER

Después de ofrecer una visión global, ahora podemos analizar en detalle la patogénia molecular del cáncer y los carcinógenos que provocan daño genético. En los últimos 20 años, se han descubierto centenares de genes asociados al cáncer. Algunos, como *TP53*, habitualmente están mutados; otros, como *ABL*, resultan afectados solo en determinadas leucemias. Cada gen del cáncer tiene una función específica, cuya desregulación contribuye al origen o progresión de la neoplasia maligna. Por tanto, es mejor considerar los genes relacionados con el cáncer en el contexto de varios cambios fundamentales de la fisiología celular, las llamadas características distintivas del cáncer, que, en conjunto, dictan el fenotipo maligno. En la figura 5-18 se ilustran seis de estas características:

- Autosuficiencia en las señales de crecimiento
- Insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento
- Evasión de la muerte celular
- Potencial ilimitado de replicación
- Desarrollo de angiogenia sostenida
- Capacidad para invadir y metastatizar

A esta lista se pueden añadir dos *características distintivas «emergentes»* del cáncer, la reprogramación del metabolismo energético y la evasión del sistema inmunitario, y dos *características facilitadoras*, la inestabilidad del genoma y la inflamación protumoral.

En todos los cánceres se observan mutaciones en genes que regulan algunos o todos estos rasgos celulares y que, por tanto,

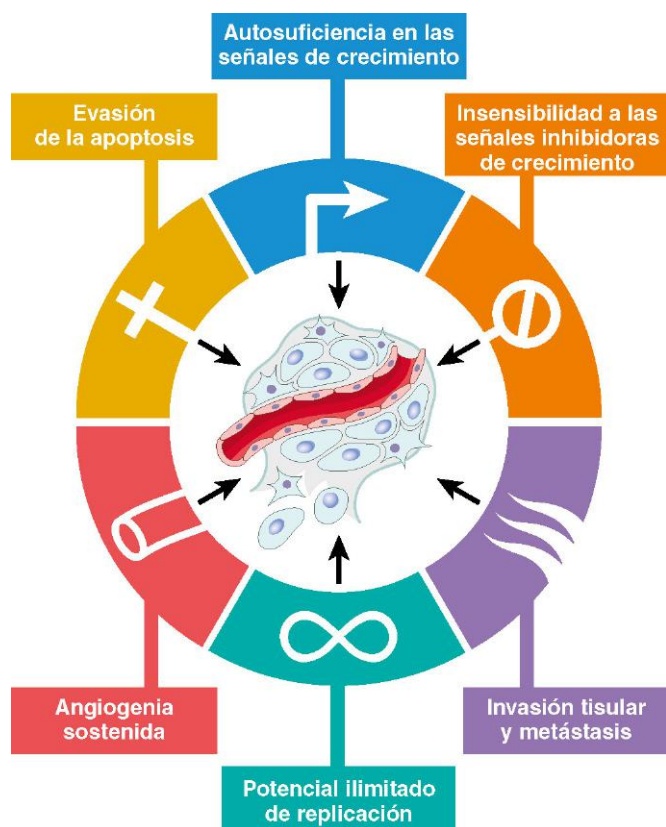


Figura 5-18 Seis características distintivas del cáncer. La mayoría de las células cancerosas adquieren estas propiedades durante su desarrollo, habitualmente por mutaciones en los genes correspondientes.

(Tomado de Hanahan D, Weinberg RA: *The hallmarks of cancer*. Cell 100:57, 2000.)

serán la base de nuestra descripción de los orígenes moleculares del cáncer. En la siguiente sección debe observarse que los símbolos de los genes están en *cursiva*, pero no así sus productos proteicos (p. ej., gen *RB* y proteína RB, *TP53* y p53, *MYC* y MYC).

Autosuficiencia en las señales de crecimiento

Las células cancerosas usan varios procedimientos para dirigir su proliferación y hacerse insensibles a los reguladores normales del crecimiento. Para comprender mejor este fenómeno es útil repasar, brevemente, la secuencia de acontecimientos que caracterizan la proliferación de la célula normal (de la que se ofreció una introducción en el capítulo 2). En condiciones fisiológicas, la proliferación celular puede explicarse con facilidad mediante los pasos siguientes:

1. La unión de un factor de crecimiento a su receptor específico en la membrana celular
2. La activación temporal y limitada del receptor del factor de crecimiento, que, a su vez, activa varias proteínas transductoras de señales en la lámina interna de la membrana plasmática
3. La transmisión de la señal transducida a través del citosol hasta el núcleo mediante segundos mensajeros o una cascada de moléculas de transducción de señales
4. La inducción y la activación de factores reguladores nucleares que inician la transcripción de ADN
5. La entrada y la progresión de la célula en el ciclo celular, que dan como resultado final la división celular

Los mecanismos que confieren a las células cancerosas la capacidad de proliferar se pueden agrupar en función de su participación en la cascada de transducción de la señal inducida por el factor de crecimiento, así como de la regulación del ciclo celular. De hecho, cada uno de los pasos que se mencionan es susceptible de sufrir alteraciones en las células cancerosas.

Factores de crecimiento

Todas las células normales necesitan la estimulación por factores de crecimiento para someterse a la proliferación. La mayoría de los factores de crecimiento solubles son elaborados por un tipo celular y actúan en la célula adyacente para estimular la proliferación (acción paracrina). Normalmente, las células que producen el factor de crecimiento no expresan su receptor. Esta especificidad impide la formación de circuitos de retroalimentación positiva en la misma célula.

- Muchas células cancerosas muestran una autosuficiencia de crecimiento al adquirir la capacidad para sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden. Por ejemplo, numerosos glioblastomas secretan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y expresan el receptor PDGF, y muchos sarcomas elaboran el factor transformador del crecimiento α (TGF- α) y su receptor. En muchos tipos de cáncer se encuentran vías de regulación autocrinas similares, bastante comunes.
- Otro mecanismo por el que las células cancerosas se vuelven autosuficientes para su crecimiento es la interacción con el estroma. En algunos casos, las células tumorales envían señales que activan las células normales en el estroma de soporte, las cuales, a su vez, producen los factores de crecimiento que favorecen el crecimiento tumoral.

Receptores de los factores de crecimiento y tirosina cinasas no receptoras

El siguiente grupo en la secuencia de la transducción de señales son los receptores de los factores de crecimiento y se han identificado varios oncogenes derivados de la hiperexpresión

o mutación de los receptores de los factores de crecimiento. Las proteínas de los receptores mutantes liberan continuamente señales mitógenas a las células, incluso en ausencia del factor de crecimiento en el entorno. Más común que las mutaciones es la hiperexpresión de receptores de los factores de crecimiento, que pueden hacer que las células cancerosas muestren una hiperrespuesta a concentraciones del factor de crecimiento que normalmente no desencadenarían la proliferación. Entre los ejemplos mejor documentados de la hiperexpresión están la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF). El receptor EGF, *ERBB1*, está hiperexpresado en el 80% de los carcinomas epidermoides de pulmón, en el 50% o más de los glioblastomas y en el 80-100% de los tumores epiteliales de cabeza y cuello. Un receptor relacionado, denominado *HER2/NEU* (*ERBB2*), está amplificado en el 25-30% de los cánceres de mama, así como en adenocarcinomas de pulmón, ovario y glándulas salivales. Estos tumores son extremadamente sensibles a los efectos mitógenos de pequeñas cantidades de factores de crecimiento, y una alta concentración de la proteína *HER2/NEU* en las células del cáncer de mama es un indicador de mal pronóstico. La importancia del *HER2/NEU* en la patogenia de los cánceres de mama queda ilustrada espectacularmente por el beneficio clínico obtenido por el bloqueo del dominio extracelular de este receptor con anticuerpos anti-*HER2/NEU*. El tratamiento del cáncer de mama con anticuerpos anti-*HER2/NEU* es un claro ejemplo de medicina trasladada «del laboratorio a la cabecera» del paciente.

Proteínas de transducción de señales descendentes

Un mecanismo relativamente infrecuente por el que las células cancerosas adquieren autonomía de crecimiento son las mutaciones en genes que codifican varios componentes de las vías de señalización de los receptores de los factores de crecimiento. Estas proteínas de señalización acoplan receptores de los factores de crecimiento a sus dianas nucleares. Reciben señales de receptores de los factores de crecimiento activados y las transmiten al núcleo, a través de segundos mensajeros o de una cascada de fosforilación y activación de moléculas de transducción de señales. Dos importantes miembros de este grupo son *RAS* y *ABL*, que se describen brevemente a continuación.

Proteína RAS. El *RAS* es el protooncogén mutado con mayor frecuencia en tumores en seres humanos. En efecto, aproximadamente el 30% de todos los tumores que se observan en humanos contienen versiones mutadas del gen *RAS* y la incidencia es aún más alta en algunos cánceres específicos (p. ej., adenocarcinomas de colon y pancreáticos).

- La *RAS* es un miembro de una familia de pequeñas proteínas G que unen nucleótidos de guanosa (trifosfato de guanosa [GTP] y difosfato de guanosa [GDP]), similares a las proteínas G trimoleculares más grandes.
- Las proteínas *RAS* normales pasan continuamente de un estado excitado de transmisión de señales a uno quiescente. Las proteínas *RAS* están inactivas cuando se unen al GDP; la estimulación de células por factores de crecimiento como EGF y PDGF lleva a un intercambio de GDP por GTP y a que se produzcan cambios conformacionales posteriores que activan la *RAS* (fig. 5-19). Sin embargo, la fase de excitación de emisión de señales dura poco, porque la actividad intrínseca de la guanosina trifosfatasa (GTPasa) hidroliza el GTP a GDP, con lo que libera un grupo fosfato y devuelve la proteína a su estado quiescente de unión al GDP. La actividad GTPasa de la proteína *RAS* activada aumenta espectacularmente por la actividad de una familia de proteínas activadoras de la GTPasa (GAP), que actúan como frenos moleculares que previenen la activación incontrolada de *RAS* al favorecer la hidrólisis de GTP a GDP.

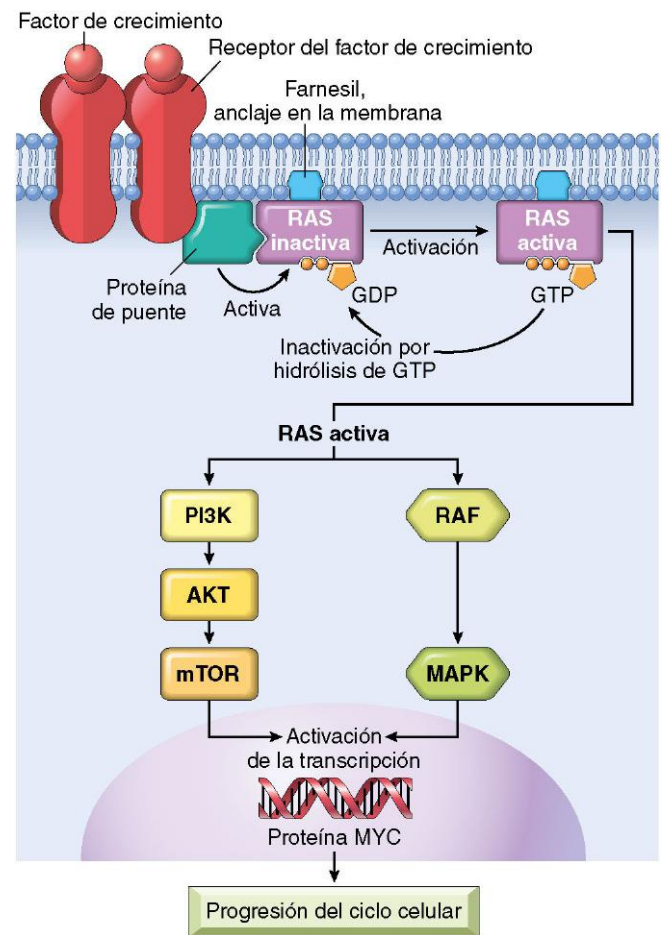


Figura 5-19 Modelo de acción de los genes *RAS*. Cuando una célula normal es estimulada mediante un receptor del factor de crecimiento, el *RAS* inactivo (unido a GDP) es activado al estado unido a GTP. La proteína *RAS* activada transduce las señales de proliferación hacia el núcleo siguiendo dos vías: la denominada vía de la cinasa *RAF/ERK/MAP* y la vía de la cinasa *PI3/AKT*. GDP, difosfato de guanosa; GTP, trifosfato de guanosa; MAP, proteína activada por mitógenos; PI3, fosfatidilinositol-3.

- La proteína *RAS* activada estimula los reguladores de proliferación distales a través de dos vías diferentes que convergen en el núcleo y lo inundan de señales que estimulan la proliferación celular. Aunque no comentaremos ahora los detalles de las cascadas de señalización distales de la proteína *RAS* (algunas de las cuales se representan en la figura 5-19), un aspecto importante es que la activación de mutaciones de esos «mensajeros» hacia el núcleo puede simular los efectos promotores del crecimiento de la proteína *RAS* activada. Por ejemplo, la proteína *BRAF*, que se encuentra en la vía de las cinasas *RAF/ERK/MAP*, está mutada en más del 60% de los melanomas. Las mutaciones de la cinasa *PI3* en la vía *PI3K/AKT* también son muy frecuentes en algunos tipos de tumores. De hecho, parece que las mutaciones activadoras de la proteína *RAS* y sus moléculas de señalización distales son muy habituales en una amplia variedad de tumores.

La proteína *RAS* se activa, principalmente, como consecuencia de mutaciones puntuales en los residuos de aminoácidos que se encuentran en el bolsillo de unión al GTP o en la región enzimática esencial para la hidrólisis del GTP. Ambos tipos de mutaciones interfieren en este último proceso, que es esencial para inactivar la proteína *RAS*. Entonces, esta proteína se queda atrapada en su forma inactiva unida a un GTP que no se ha hidrolizado y la célula se ve obligada a entrar en un estado de

proliferación continuada. En esta situación, se deduce que se podrían simular las consecuencias de las mutaciones en la proteína RAS mediante mutaciones con pérdida de función en las GAP, además del fracaso del estímulo de la hidrólisis del GTP, lo que aumentaría la retención de las proteínas RAS normales. De hecho, la mutación desactivadora de la neurofibromina 1 (NF-1), una GAP, se asocia a la neurofibromatosis familiar de tipo 1 (v. capítulo 22).

ABL. Además del RAS, varias tirosina cinasas no asociadas a receptores funcionan como moléculas de transducción de señales. En este grupo, *ABL* es el mejor definido con respecto a la carcinogénesis.

- El protooncogén *ABL* posee actividad tirosina cinasa, la cual es impedida por los dominios reguladores negativos internos. En la leucemia mieloide crónica y en algunas leucemias agudas, se produce la translocación de una parte del gen *ABL* desde su localización normal en el cromosoma 9 hasta el 22, donde se fusiona con una parte del gen de la región del grupo de rotura (*BCR*, del inglés *breakpoint cluster region*). Esta proteína híbrida *BCR-ABL* mantiene el dominio tirosina cinasa; el dominio *BCR* se asocia por sí solo y, al hacerlo, libera la actividad tirosina cinasa constitutiva. Es interesante que exista una comunicación cruzada entre las vías *BCR-ABL* y *RAS*, ya que la proteína *BCR-ABL* activa todas las señales que son distales a la proteína *RAS*.
- El papel fundamental del gen *BCR-ABL* en la transformación se ha confirmado por la respuesta clínica espectacular de los pacientes con leucemia mieloide crónica a los inhibidores de la cinasa *BCR-ABL*. El prototipo de este grupo de fármacos, el mesilato de imatinib, estimuló el interés por el diseño de fármacos que se dirigieran a las lesiones moleculares específicas que se encontraban en varios cánceres (el denominado *tratamiento dirigido*). La acción sobre *BCR-ABL* también es un ejemplo del concepto de *adicción al oncogén*, en el que un tumor pasa a depender intensamente de una única molécula de señalización. La formación del gen de fusión *BCR-ABL* es un acontecimiento precoz, quizá iniciador, que dirige la leucemogénesis. Es probable que para el desarrollo de la leucemia se necesiten otras mutaciones colaboradoras, pero la célula transformada continúa dependiendo de *BCR-ABL* en lo relativo a las señales que median en el crecimiento y la supervivencia. La señalización *BCR-ABL* puede interpretarse como la viga maestra alrededor de la cual se construye la estructura. Si esta se quita mediante la inhibición de la cinasa *BCR-ABL*, la estructura se colapsa. Ante tal nivel de dependencia, no resulta sorprendente que la resistencia adquirida de los tumores a los inhibidores *BCR-ABL* a menudo se deba al crecimiento excesivo de un subclón con una mutación en *BCR-ABL*, el cual impide la unión del fármaco a la proteína *BCR-ABL*.

Factores de transcripción nuclear

Al final, todas las vías de transducción de señales entran en el núcleo y tienen un impacto en un gran banco de genes diana que dirigen el avance ordenado de las células a través del ciclo mitótico. En efecto, la consecuencia final de la señalización a través de oncoproteínas, como *RAS* o *ABL*, es la estimulación inadecuada y continua de factores de transcripción nuclear que dirigen los genes que promueven el crecimiento. Por tanto, la autonomía de crecimiento puede producirse como consecuencia de mutaciones que afectan a genes que regulan la transcripción del ADN. Numerosas oncoproteínas, como los productos de los oncogenes *MYC*, *MYB*, *JUN*, *FOS* y *REL*, actúan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes promotores del crecimiento, como las ciclinas. De estos, el gen *MYC* interviene en los tumores humanos más comunes.

La proteína *MYC* puede activar o reprimir la transcripción de otros genes. Entre los activados por *MYC* se encuentran varios genes promotores del crecimiento, como cinasas dependientes de ciclina (*CDK*, del inglés *cyclin-dependent kinases*), cuyos productos dirigen las células en el ciclo celular (descrito a continuación). Entre los genes reprimidos por *MYC* están los inhibidores de *CDK* (*CDKI*). Por tanto, la desregulación de la proteína *MYC* promueve la oncogenia al aumentar la expresión de genes que desencadenan la progresión a través del ciclo celular y reprimir los genes que retrasan o impiden la progresión a través del ciclo celular. La proteína *MYC* también es un regulador clave del metabolismo intermedio, ya que regula positivamente los genes que promueven la glucólisis aerobia (el denominado efecto Warburg, que se describe más adelante) y el aumento de la utilización de glutamina, dos modificaciones del metabolismo características de las células cancerosas. En el linfoma de Burkitt, un tumor de linfocitos, se produce la desregulación del gen *MYC* por una translocación *t*(8;14). El *MYC* también está amplificado en el cáncer de mama, colon, pulmón y muchos otros; los genes relacionados *N-MYC* y *L-MYC* están amplificados en los neuroblastomas y los cánceres microcíticos del pulmón.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclinas

El resultado final de todos los estímulos que potencian el crecimiento es la entrada de células quiescentes en el ciclo celular. Los cánceres pueden volverse autónomos si los genes que dirigen el ciclo celular resultan desregulados por mutaciones o por la amplificación. Antes de profundizar en este aspecto de la carcinogénesis, merece la pena revisar brevemente el ciclo celular normal (fig. 5-20).

Ciclo celular normal

La proliferación celular es un proceso controlado estrictamente que implica la participación de un número importante de moléculas y vías interrelacionadas. La replicación de las células es estimulada por factores de crecimiento o por la señalización a partir de componentes de la matriz extracelular (MEC) a través de integrinas. Para conseguir la replicación del ADN y la división celular, la célula sigue una secuencia de acontecimientos controlados estrictamente, que se conoce como ciclo celular. Este consiste en las fases *G*₁ (presíntesis), *S* (síntesis de ADN), *G*₂ (premitótica) y *M* (mitótica). Las células quiescentes que no han entrado en el ciclo celular se encuentran en la fase *G*₀. Cada fase del ciclo celular depende de la activación adecuada y de la terminación de las fases precedentes, de modo que el ciclo se interrumpe en un punto en el que una función génica esencial sea deficiente. Dado su papel central en el mantenimiento de la homeostasis tisular y la regulación de los procesos de crecimiento fisiológico, como la regeneración y la reparación, el ciclo celular cuenta con muchos controles, en particular durante el paso desde la fase *G*₀ a la *G*₁ y en la transición de la fase *G*₁ a la *S*.

Las células pueden entrar en la fase *G*₁ desde la *G*₀ (células quiescentes) o después de completar una mitosis (células que se replican continuamente). Las células quiescentes deben pasar primero una fase de transición desde *G*₀ a *G*₁, el primer paso decisivo, que actúa como una vía hacia el ciclo celular. Las células que están en fase *G*₁ evolucionan siguiendo el ciclo celular y llegan a una etapa crítica en la transición de *G*₁ a *S*, un punto de restricción que supone un paso limitante para la replicación. Al atravesarlo, las células normales ya están comprometidas irreversiblemente para proceder a la replicación del ADN. El ciclo celular está estrictamente controlado por procesos activadores e inhibidores.

- La progresión a través del ciclo celular, en particular en la transición de *G*₁ a *S*, está regulada por proteínas llamadas *ciclinas*, dada la naturaleza cíclica de su producción y degradación, y por las enzimas asociadas, las *cinasas dependientes de cicli-*

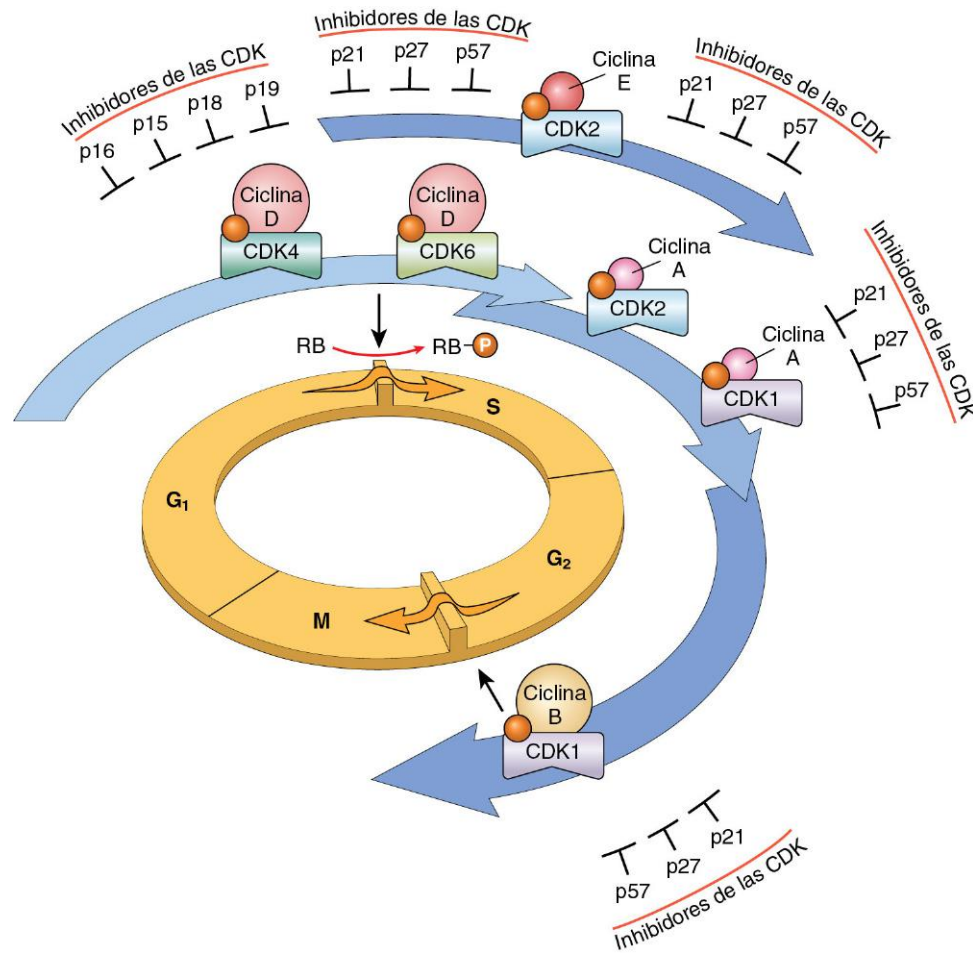


Figura 5-20 Papel de las ciclinas, CDK y CDKI en la regulación del ciclo celular. Las flechas sombreadas representan las fases del ciclo celular durante el cual los complejos ciclina-CDK específicos están activos. Como se ilustra, los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2 regulan la transición de G₁ a S por fosforilación de la proteína RB (pRb). Los complejos ciclina A-CDK2 y ciclina A-CDK1 están activos en la fase S. El complejo ciclina B-CDK1 es esencial para la transición de G₂ a M. Dos familias de inhibidores de las CDK pueden bloquear la actividad de las CDK y la progresión en el ciclo celular. Los denominados inhibidores INK4, formados por p16, p15, p18 y p19, actúan sobre los complejos ciclina D-CDK4 y ciclina D-CDK6. La otra familia de tres inhibidores, p21, p27 y p57, puede inhibir todas las CDK.

na (CDK). Estas últimas adquieren la actividad catalítica al unirse a las ciclinas formando complejos. El tránsito ordenado de las células a través de las distintas fases del ciclo celular está orquestado por las CDK, que se activan mediante su unión a ciclinas.

- Los complejos CDK-ciclina producen la fosforilación de proteínas diana que son fundamentales para dirigir el tránsito de la célula a través del ciclo celular. Al terminar esta tarea, las concentraciones de ciclina disminuyen con rapidez. Se han identificado más de 15 ciclinas. Las ciclinas D, E, A, y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular y se unen a una o más CDK. Por tanto, el ciclo celular puede verse como una carrera de relevos en la que cada tramo está regulado por un grupo distinto de ciclinas: a medida que cada uno de ellos abandona la cadena, otro ocupa su lugar (v. fig. 5-20). Las CDK activadas de estos complejos dirigen el ciclo celular mediante la fosforilación de las proteínas que regulan las transiciones del ciclo celular. Una de estas proteínas es la del retinoblastoma (Rb), descrita más adelante.
- La actividad de los complejos CDK-ciclina está regulada por inhibidores de la CDK (CDKI), que refuerzan los controles

del ciclo celular. Este comprende, además, mecanismos de vigilancia que participan en la detección de ADN y cromosomas dañados. Esas comprobaciones del control de calidad se conocen como *controles*, o *puntos de control (checkpoints)*, y garantizan que las células que tienen ADN o cromosomas dañados no terminarán la replicación. El control G₁-S vigila la integridad del ADN antes de su replicación, mientras que el control G₂-M verifica el ADN después de la replicación y vigila si la célula puede entrar con seguridad en la mitosis. La activación de esos controles retrasa el ciclo celular cuando las células detectan daños en el ADN y desencadena los mecanismos de reparación del ácido nucleico. Si el daño del ADN es demasiado importante para ser reparado, las células se eliminan por apoptosis o entran en un estado de no replicación que se conoce como senescencia, principalmente a través de mecanismos dependientes de p53, que se describen más adelante. Las mutaciones de los genes que regulan esos controles permiten la división de células con ADN dañado, lo que da lugar a células hijas portadoras de las mutaciones.

- Existen varias familias de CDKI. Una de ellas, formada por tres proteínas llamadas p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) y

p57 (CDKN1C), inhibe las CDK en términos generales, mientras que otra familia de CDKI tiene efectos selectivos en las ciclinas CDK4 y CDK6. Los cuatro miembros de esta familia —p15 (CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C) y p19 (CDKN2D)— a veces se denominan proteínas INK4 (A a D).

Alteraciones de las proteínas de control del ciclo celular en las células cancerosas

Tomando como base lo señalado hasta el momento, es fácil deducir que las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de ciclinas y CDK favorecerían la proliferación celular. En realidad, parece que todos los cánceres tienen lesiones genéticas que inactivan el control G₁-S, lo que hace que las células vuelvan a entrar continuamente en la fase S. Por motivos que se desconocen, la frecuencia de determinadas lesiones es muy variable en función del tipo de tumor.

- Las alteraciones que aumentan la expresión de ciclina D o CDK4 parecen ser un acontecimiento habitual en la transformación neoplásica. Los genes de ciclina D se sobreexpresan en muchos cánceres, incluidos los que afectan a la mama, al esófago o al hígado, así como en un subgrupo de linfomas y tumores de células plasmáticas. La amplificación del gen *CDK4* se puede observar en melanomas, sarcomas y glioblastomas. También se ven mutaciones que afectan a las ciclinas B y E, y a otras CDK, pero son menos habituales que las que afectan a la ciclina CDK4.
- Es frecuente que los CDKI estén desactivados por una mutación o por el silenciamiento génico en muchos procesos malignos humanos. Las mutaciones de la línea germinal de *CDKN2A* se detectan en el 25% de los familiares propensos a desarrollar un melanoma. La delección o la inactivación adquiridas somáticamente de *CDKN2A* se detecta en el 75% de los carcinomas de páncreas, en el 40 al 70% de los glioblastomas, en el 50% de los cánceres de esófago y en el 20% de los carcinomas de pulmón no microcíticos, de los sarcomas de tejidos blandos y de los cánceres de vejiga.

Una última consideración importante respecto a las señales de promoción del crecimiento es que el aumento de la producción de oncoproteínas no causa por sí solo la proliferación mantenida de las células cancerosas. Hay dos mecanismos integrados, senescencia celular y apoptosis, que se oponen al crecimiento de la célula mediado por oncogenes. Como se describe más adelante, los genes que regulan esos dos mecanismos de frenada deben estar inactivados para que los oncogenes puedan actuar sin oposición.

RESUMEN

Oncogenes que favorecen una proliferación celular no regulada (autosuficiencia en las señales de crecimiento)

Protooncogenes: genes celulares normales cuyos productos favorecen la proliferación celular

Oncogenes: versiones mutadas o sobreexpresadas de los protooncogenes que funcionan de modo autónomo sin necesitar señales normales de promoción del crecimiento

Las oncoproteínas favorecen una proliferación celular incontrolada por varios mecanismos:

- Expresión (independiente del estímulo) de un factor de crecimiento y del receptor de este factor de crecimiento, formando así un asa autocrina de proliferación celular:
 - Complejo PDGF-receptor de PDGF en los tumores cerebrales

- Mutaciones de los genes que codifican los receptores del factor de crecimiento o tirosinas cinasas, lo que causa una señal constitutiva
 - Miembros de la familia del receptor EGF, como HER2/NEU (tumores de mama, pulmón y otros)
 - En ciertas leucemias, la fusión de la tirosina cinasa de ABL con la proteína BCR genera una proteína híbrida que posee una actividad cinasa constitutiva.
- Mutaciones de los genes que codifican moléculas encargadas de la transmisión de señales
 - En los cánceres humanos, con frecuencia se encuentra mutación de la proteína RAS; normalmente oscila entre un estado en reposo fijado a GDP y un estado activo fijado a GTP; las mutaciones bloquean la hidrólisis de GTP a GDP, lo que causa una producción incontrolada de señales.
- Hiperproducción o actividad no regulada de factores de transcripción
 - En algunos linfomas, la translocación de *MYC* causa una hiperexpresión y expresión no regulada de los genes diana que controlan el ciclo y la supervivencia celulares.
- Mutaciones que activan los genes de ciclina o que inactivan los reguladores negativos de ciclinas y cinasas dependientes de ciclina
 - Los complejos de ciclina con CDK favorecen el ciclo celular mediante la fosforilación de diversos sustratos. Las CDK se hallan controladas por inhibidores; las mutaciones de los genes que codifican las ciclinas, las CDK y los inhibidores de CDK, causan una progresión incontrolada del ciclo celular. Este tipo de mutaciones se observa en una amplia variedad de cánceres, como melanomas y cánceres cerebral, pulmonar y pancreático.

Insensibilidad a las señales inhibitoras de crecimiento

Isaac Newton predijo que toda acción tiene una reacción igual y opuesta. Aunque Newton no era un biólogo del cáncer, su formulación es cierta para el crecimiento celular. Mientras los oncogenes codifican proteínas que promueven el crecimiento celular, los productos de los genes supresores tumorales frenan la proliferación celular. La alteración de estos genes hace que las células sean refractarias a la inhibición del crecimiento y simula los efectos promotores de este en los oncogenes. En esta sección describimos los genes supresores tumorales, sus productos y los posibles mecanismos por los que la pérdida de su función contribuye a un crecimiento celular no regulado.

Gen RB: el gobernador del ciclo celular

Empezaremos la descripción con el gen del retinoblastoma (*RB*), el primer gen supresor tumoral descubierto y, como es el caso, un representante prototípico. Como en muchos avances en medicina, el descubrimiento de los genes supresores tumorales se consiguió con el estudio de una enfermedad rara, en este caso el retinoblastoma, un tumor infantil infrecuente. Aproximadamente el 60% de los retinoblastomas son esporádicos y los restantes son de herencia familiar; la predisposición a desarrollar el tumor se transmite como un rasgo autosómico dominante. Para explicar la aparición esporádica y familiar de un tumor idéntico, en 1974, Knudson propuso su ahora famosa hipótesis del *doble golpe* (*two-hit*), en la que los términos moleculares pueden indicarse de la siguiente forma:

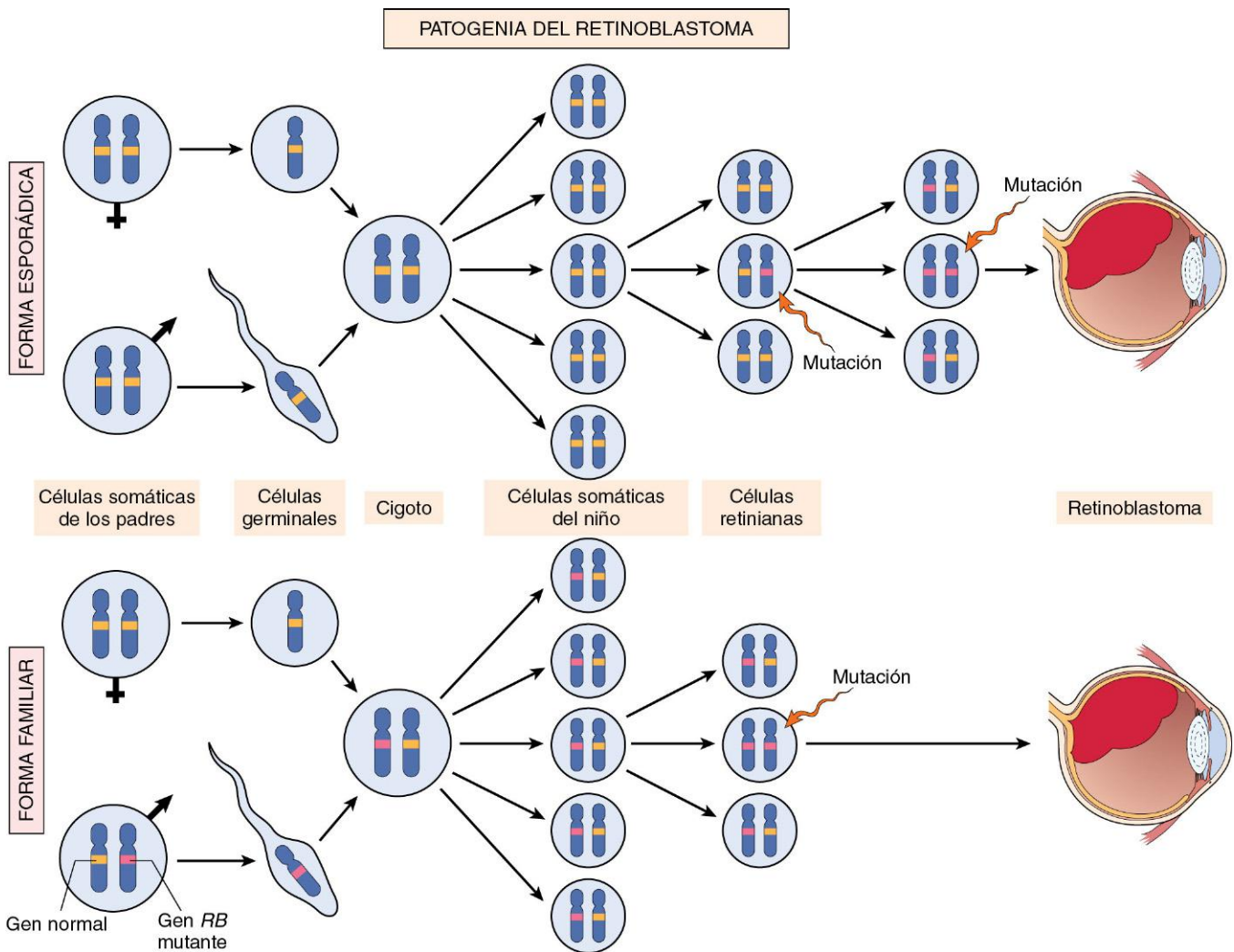


Figura 5-21 Patogénesis del retinoblastoma. Dos mutaciones del locus *RB* en el cromosoma 13q14 dan lugar a la proliferación neoplásica de las células retinianas. En la forma familiar, todas las células somáticas heredan un gen *RB* mutante de un progenitor portador. La segunda mutación afecta al locus *RB* en una de las células retinianas después de nacer. En la forma esporádica, las células retinianas adquieren las dos mutaciones en el locus *RB* después de nacer.

- Se requieren dos mutaciones (*hits*) para producir un retinoblastoma. Entre estas se encuentran el gen *RB*, localizado en el cromosoma 13q14. Los dos alelos normales del locus *RB* deben inactivarse (dos golpes) para que se desarrolle el retinoblastoma (fig. 5-21).
- En casos familiares, los niños heredan una copia defectuosa del gen *RB* en la línea germinal; la otra copia es normal. El retinoblastoma se desarrolla cuando el gen *RB* normal se pierde en los retinoblastos como consecuencia de una mutación somática. Debido a que en las familias de retinoblastomas solo se necesita una única mutación somática para que se exprese la enfermedad, la transmisión familiar sigue un patrón hereditario autosómico dominante.
- En casos esporádicos, se pierden los dos alelos *RB* por mutación somática de uno de los retinoblastos. El resultado final es el mismo: una célula retiniana que ha perdido las dos copias normales del gen *RB* se vuelve cancerosa.

Aunque la pérdida de genes *RB* normales inicialmente se descubrió en el retinoblastoma, ahora es evidente que la pérdida homocigota de este gen es un rasgo bastante común en varios tumores, como el cáncer de mama, el microcítico de pulmón y el vesical. Los pacientes con retinoblastoma familiar también

tienen un riesgo aumentado de desarrollar osteosarcomas y algunos sarcomas de tejidos blandos.

En este punto, procede aclarar algunos términos: una célula heterocigótica en el locus *RB* no es neoplásica. Los tumores se desarrollan cuando la célula pierde su copia normal del gen *RB* y, por tanto, se convierte en *homocigótica* para el alelo mutante.

En principio, las señales anticrecimiento pueden impedir la proliferación celular por varios mecanismos complementarios. La señal puede hacer que las células en división entren en la fase G_0 (quiescencia), donde se mantendrán hasta que las señales externas estimulen su reentrada en la población de células en proliferación. También es posible que pasen a formar parte de la reserva de células diferenciadas en estado posmitótico, con lo que perderían su potencial de replicación. La senescencia de no replicación, descrita antes, es otro mecanismo de escape para el crecimiento celular mantenido. Y, como último esfuerzo desesperado, las células pueden ser programadas para la muerte por apoptosis. Como veremos, los genes supresores tumorales cuentan con todos estos «trucos» en su caja de herramientas, diseñada para impedir que las células rebeldes malignen.

El siguiente comentario, sobre los mecanismos inhibidores del crecimiento y la forma de evadirlos, inicialmente se centra en el gen supresor tumoral prototípico, el gen *RB*.

RESUMEN

Insensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento

- Los genes supresores tumorales codifican proteínas que inhiben la proliferación celular mediante la regulación del ciclo celular. Al contrario que en el caso de los oncogenes, para que aparezca el tumor han de perderse las dos copias del gen.
- En los casos con predisposición familiar a la aparición de tumores, los afectados heredan una copia defectuosa (no funcional) de un gen supresor tumoral y la otra la pierden mediante una mutación somática. En cambio, en los casos de aparición esporádica del tumor, se pierden las dos copias por mutaciones somáticas.

El producto del gen *RB* es una proteína de fijación al ADN que se expresa en todas las células, sea en una forma *hipofosforilada activa* o *hiperfosforilada inactiva*. La importancia de la *Rb* reside en su capacidad de regular el control G_1/S , el portal a través del cual las células deben pasar antes de que comience la replicación del ADN.

Para poder comprender el funcionamiento de los supresores tumorales, antes es útil volver a revisar el ciclo celular: en los embriones, las divisiones celulares tienen lugar a un ritmo sorprendente, con una replicación del ADN que se inicia inmediatamente después del final de cada mitosis. No obstante, al avanzar el desarrollo aparecen en el ciclo celular dos intervalos (*gaps*) más: *Gap 1* (G_1) entre la mitosis y la replicación del ADN (S), y *Gap 2* (G_2) entre la replicación del ADN (S) y la mitosis (M) (v. fig. 5-20). Aunque cada fase del sistema formado por el ciclo celular se halla muy bien monitorizada, al parecer la transición de G_1 a S representa un punto muy importante en el «reloj» del ciclo celular. Si bien las células que atraviesan el punto G_1 a veces detienen el ciclo celular durante un tiempo, son obligadas a completar la mitosis. No obstante, en G_1 las células pueden abandonar por sí mismas el ciclo celular, ya sea de forma temporal (quiescencia, o G_0) o permanente (senescencia). En realidad, a medida que las células llegan a su diferenciación terminal durante el desarrollo, abandonan el ciclo celular y entran en la fase G_0 , y se quedan allí hasta que las señales externas, como la señalización mitógena, las empuje a entrar de nuevo en el ciclo celular. Por tanto, en G_1 hay varias señales integradas que determinan si la célula debe continuar a través del ciclo celular o salir de él y diferenciarse, y la *Rb* es un conector clave que integra las señales mitógenas externas y las de diferenciación, lo que ayuda a tomar esta decisión.

Para apreciar este papel fundamental de la *Rb* en el ciclo celular, es útil revisar los mecanismos que obligan a seguir la transición G_1/S .

- El comienzo de la replicación del ADN (fase S) requiere la actividad de los complejos ciclina E/CDK2, y la expresión de la ciclina E depende de la familia de factores de transcripción E2F. Al comienzo de la fase G_1 , la proteína *Rb* se encuentra en su forma activa hipofosforilada y luego se une e inhibe a la familia E2F de factores de transcripción, lo que impide la transcripción de la ciclina E. La *Rb* hipofosforilada bloquea la transcripción mediada por la familia E2F al menos de dos formas (fig. 5-22). En primer lugar, secuestra la E2F e impide que interaccione con otros activadores de la transcripción. A continuación, la *Rb* recluta proteínas de remodelado de la cromatina (histona-desacetilasas e histona-metiltransferasas), que se unen a los promotores de los genes con respuesta a E2F (p. ej., ciclina E). Estas enzimas modifican la cromatina en los promotores y consiguen que el ADN no responda a los factores de transcripción.

- Esta situación cambia en presencia de señales mitógenas. Las señales del factor de crecimiento provocan la expresión de ciclina D y la activación de complejos ciclina D-CDK4/6. Estos complejos dan lugar a la fosforilación de la *Rb*, con lo que esta proteína se inactiva y se libera E2F para inducir a genes diana (p. ej., ciclina E). A continuación la expresión de ciclina E estimula la replicación de ADN y la progresión a través del ciclo celular. Cuando las células entran en fase S , son obligadas a dividirse sin estimulación adicional del factor de crecimiento. Durante la fase siguiente (fase M), los grupos fosfato son extraídos de la proteína *Rb* por fosfatases celulares, con lo que la forma hipofosforilada de la *Rb* se regenera.
- La E2F no es la única diana de *Rb*. Se ha demostrado que esta versátil proteína se une a otros factores de transcripción que regulan la diferenciación celular. Por ejemplo, *Rb* estimula los factores de transcripción específicos de los miocitos, adipocitos, melanocitos y macrófagos. Por tanto, la vía de la proteína *Rb* acopla el control de la progresión del ciclo celular de G_0 - G_1 con la diferenciación, lo que explica por qué esta última se asocia a la salida del ciclo.

Teniendo en cuenta que la proteína *Rb* es fundamental para el control del ciclo celular, cabe preguntarse por qué no existe una mutación del gen *RB* en todos los cánceres. Las mutaciones de otros genes que controlan la fosforilación de la proteína *Rb* simulan a veces el efecto de una pérdida del gen *RB*; además, estos genes mutan en muchos cánceres que, al parecer, poseen unos genes *RB* normales. Por ejemplo, la activación (por mutación) de CDK4 o la hiperexpresión de ciclina D facilitarían la fosforilación e inactivación de la proteína *Rb* y, de este modo, la proliferación celular. De hecho, la ciclina D se halla hiperexpresada en muchos tumores debido a una translocación o amplificación genética. La inactivación (también por mutación) de los CDKI también facilitaría el ciclo celular mediante una activación no regulada de ciclinas y CDK. Tal como se ha descrito antes, en el ser humano, el gen *CDKN2A* es una diana muy común de delección o de inactivación por mutaciones.

En la actualidad, el nuevo paradigma es que la pérdida del control normal del ciclo celular es fundamental para que se produzca la transformación de células benignas en células malignas y que, en la mayoría de los cánceres humanos, existe la mutación de al menos uno de los cuatro principales reguladores del ciclo celular (*CDKN2A*, ciclina D, CDK4, *Rb*). Además, las proteínas de transformación de diversos virus ADN oncógenos humanos actúan, al menos en parte, neutralizando las actividades de inhibición del crecimiento de la proteína *Rb*. Por ejemplo, la proteína E7 del VPH, se une a la

RESUMEN

Gen *RB*: el gobernador del ciclo celular

- La proteína *Rb* ejerce efectos antiproliferativos mediante el control de la transición de la fase G_1 a la S en el ciclo celular. En su forma activa, la proteína *Rb* se halla hipofosforilada y se une al factor de transcripción E2F. Esta interacción impide la transcripción de genes, como la ciclina E, que son necesarios para la replicación del ADN, por lo que las células se detienen en la fase G_1 .
- Los factores de crecimiento provocan la expresión de ciclina D, la activación de los complejos ciclina D-CDK4/6, la inactivación de la *Rb* por fosforilación y, por tanto, la liberación de E2F.
- La pérdida del control del ciclo celular es fundamental en la transformación celular maligna. Casi todos los cánceres

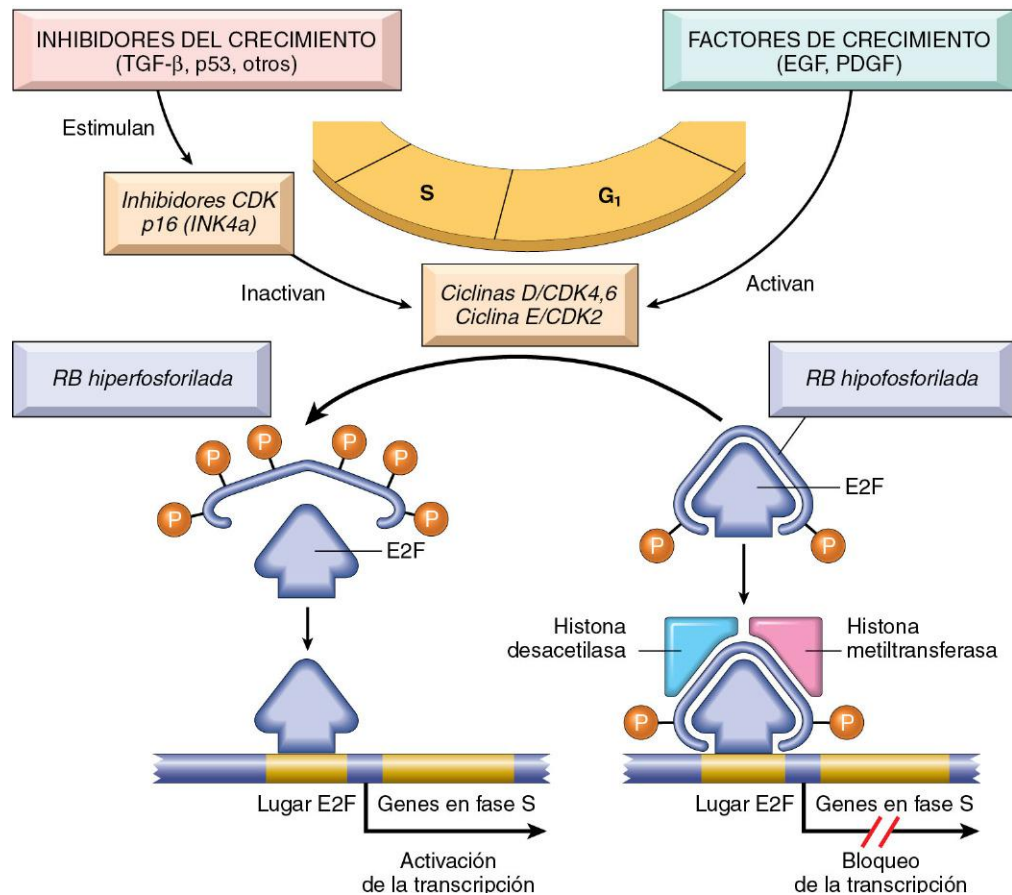


Figura 5-22 Papel de la proteína Rb en la regulación del punto de control G₁-S del ciclo celular. La Rb hipofosforilada en el complejo con los factores de transcripción E2F se une al ADN, recluta factores de remodelación de la cromatina (histona-desacetilasas e histona-metiltransferasas) e inhibe la transcripción de genes cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular. Cuando la proteína Rb es fosforilada por los complejos ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2, libera E2F. Este último activa entonces la transcripción de genes en fase S. La fosforilación de Rb está inhibida por CDKI, porque inactivan los complejos ciclina-CDK. Prácticamente todas las células cancerosas muestran una desregulación del punto de control G₁-S por la mutación en uno de los cuatro genes que regulan la fosforilación de Rb; estos genes son *RB*, *CDK4*, *ciclina D* y *CDKN2A* [p16]. EGF, factor de crecimiento epidérmico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor transformador del crecimiento β.

presentan una alteración en la fase G₁, por mutación ya sea de la proteína Rb o de genes que modifican su función, como la ciclina D, CDK4 y CDKI.

- Muchos virus ADN oncogénicos, como el VPH, codifican proteínas (p. ej., E7) que se unen a la Rb y producen su inactivación.

forma hipofosforilada de la Rb, con lo que evita la inhibición de los factores de transcripción E2F. Así, la Rb es eliminada funcionalmente y da lugar a un crecimiento incontrolado.

Gen TP53: el guardián del genoma

El gen supresor tumoral que codifica la proteína p53, *TP53*, es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en los cánceres humanos. La proteína p53 frustra la transformación neoplásica siguiendo tres mecanismos entrelazados: activación de la parada temporal del ciclo celular (lo que se denomina quiescencia), inducción de la parada permanente del ciclo celular (o senescencia) o la activación de la muerte celular programada (o apoptosis). Si la proteína Rb «detecta» las señales externas, p53 sería algo así como el vigilante central del estrés interno, dirigiendo las células estresadas hacia una de esas tres vías.

Son varios los factores estresantes que desencadenan las vías de respuesta de p53, como la anoxia, una actividad inadecuada de oncoproteínas (p. ej., MYC o RAS) y daños en la integridad del ADN. Al gestionar la respuesta al daño del ADN, p53 tiene un papel esencial en el mantenimiento de la integridad del genoma, como veremos a continuación.

En las células sanas no estresadas, p53 tiene una semivida corta (20 min) por su asociación a MDM2, una proteína que se dirige contra p53 para su destrucción. Por ejemplo, cuando la célula está estresada por un ataque a su ADN se activan sus «detectores», incluidas proteínas cinasas como ATM (mutada en la ataxia-telangiectasia). Esos complejos activados catalizan modificaciones postraduccionales en p53, las cuales liberan la proteína de su unión a MDM2, aumentan su semivida y mejoran su capacidad para dirigir la transcripción de los genes objetivo. Se han encontrado cientos de genes cuya transcripción es desencadenada por p53. Estos genes suprimen la transformación neoplásica por tres mecanismos:

- La parada del ciclo celular mediada por p53 puede ser considerada la respuesta primordial ante el daño del ADN (fig. 5-23). Se produce al final de la fase G₁, principalmente como consecuencia de la transcripción del gen del CDKI *CDKN1A* (p21) dependiente de p53. La proteína p21, descrita antes, inhibe los complejos ciclina-CDK y evita la fosforilación de Rb, deteniendo las células en la fase G₁. Una pausa de este tipo en el ciclo celular

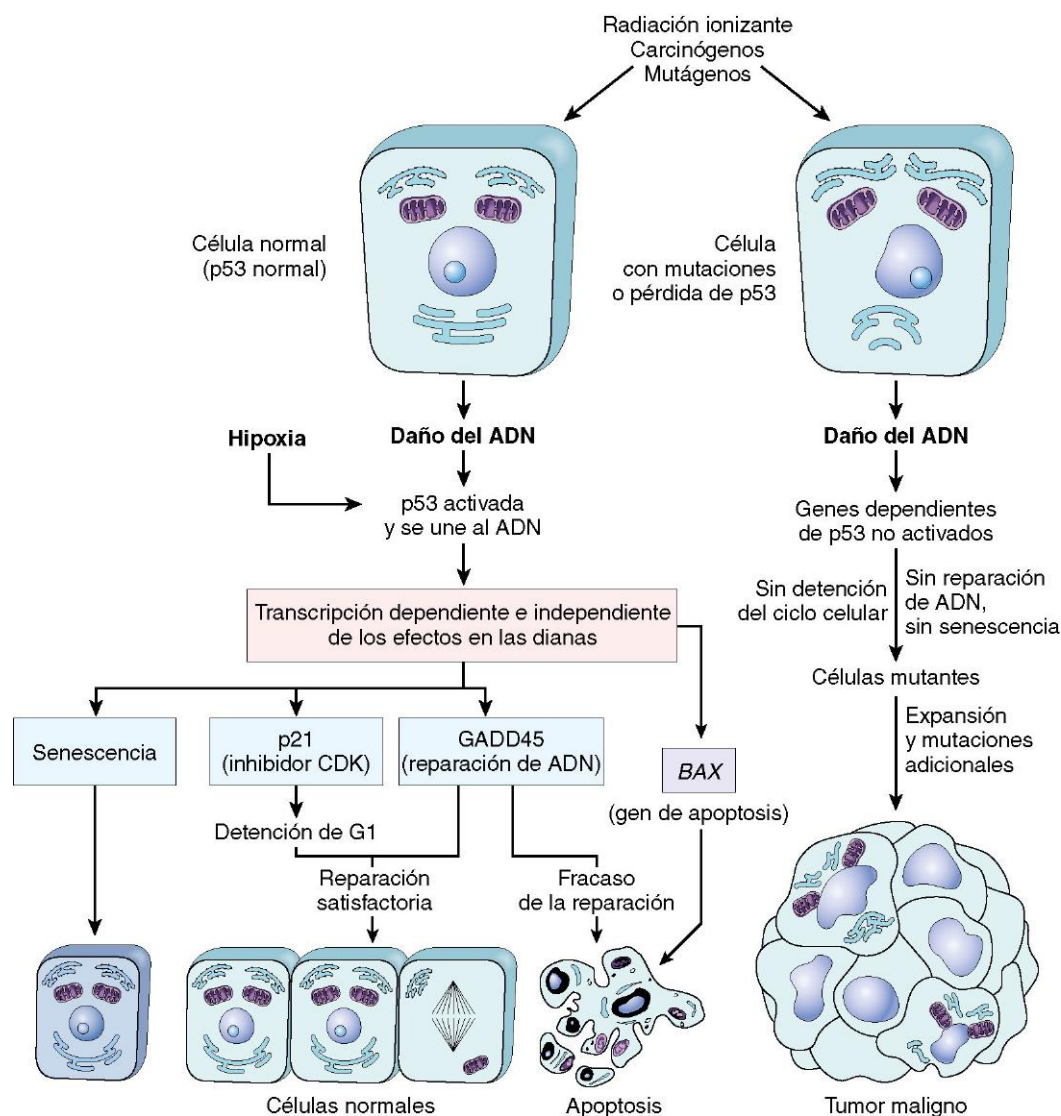


Figura 5-23 Papel de p53 en el mantenimiento de la integridad del genoma. La activación del p53 normal por agentes que dañan el ADN o por hipoxia produce la detención del ciclo celular en G₁ y la inducción de la reparación del ADN, por hiperregulación de la transcripción del inhibidor cinasa dependiente de la ciclina *CDKN1A* (p21) y los genes *GADD45*. La reparación satisfactoria del ADN permite a las células continuar el ciclo celular; si fracasa la reparación del ADN, p53 induce apoptosis o senescencia. En células con pérdida o mutaciones de *TP53*, el daño del ADN no induce una detención del ciclo celular ni la reparación del ADN, y las células genéticamente dañadas proliferan y dan lugar, finalmente, a neoplasias malignas.

es bienvenida, ya que da a las células un «respiro» para proceder a reparar el daño del ADN. Además, la proteína p53 también induce la expresión de los genes de reparación del daño del ADN. Si tal daño se repara con éxito, p53 regula positivamente la transcripción de MDM2, con lo que provoca la destrucción de p53 y alivia el bloqueo del ciclo celular. Si el daño no se puede reparar, la célula puede entrar en la senescencia inducida por p53 o sufrir apoptosis dirigida por p53.

- La senescencia inducida por p53 es una parada permanente del ciclo celular, caracterizada por alteraciones específicas de la morfología y de la expresión genética que la diferencian de la quiescencia y de la detención reversible del ciclo celular. La senescencia requiere la activación de p53 y/o Rb, así como la expresión de sus mediadores (p. ej., CDKI). Los mecanismos de la senescencia están aún poco claros, pero al parecer están relacionados con alteraciones de la cromatina global, lo que modifica de modo drástico y permanente la expresión genética.

- La apoptosis inducida por p53 de las células con lesión irreversible del ADN es el último mecanismo protector que existe contra la transformación neoplásica, y está mediado por varios genes proapoptosis, como BAX y PUMA (v. más adelante).

Como ya hemos comentado, hasta hace poco se pensaba que esas funciones de p53 estaban mediadas exclusivamente por la activación de la transcripción de genes con funciones antiproliferativas, apoptóticas e inductoras de senescencia. Sin embargo, el tema se complicó cuando se descubrió que la proteína p53 también reprime un subgrupo de genes inductores de proliferación y antiapoptóticos. ¿Cómo podría la p53, un activador de la transcripción, reprimir la función génica? La respuesta llegó tras descubrir que la p53 puede activar mediante transcripción ciertos mi-ARN (los «pequeños chavales con grandes clubes»). Como se comenta en el capítulo 6, los mi-ARN pueden prevenir la traducción de sus genes objetivo. Los mi-ARN activados por p53 pueden inhibir la traducción de genes inductores de proliferación como ciclinas y de genes antiapoptóticos, como BCL2.

Para resumir, la p53 se activa por estrés como daño del ADN y ayuda a repararlo mediante una detención de la fase G₁ y la inducción de genes de reparación del ADN. Una célula con el ADN dañado que no puede repararse es dirigida por p53 para bien entrar en senescencia o sufrir apoptosis (fig. 5-25). Ante estas actividades, la p53 ha sido denominada, con justicia, «guardián del genoma». Con la pérdida homocigótica de TP53, el daño de ADN no se repara, las mutaciones son fijas en las células en división y la célula entra en una calle de sentido único que provoca la transformación maligna.

Para confirmar la importancia de TP53 en el control de la carcinogénesis, más del 70% de los cánceres humanos tienen un defecto en este gen, y las neoplasias malignas restantes, defectos en los genes anteriores y posteriores a TP53. Se encuentra una pérdida de los dos alelos del gen TP53 en prácticamente todos los tipos de cáncer, como carcinomas de pulmón, colon y mama —las tres causas principales de muerte por cáncer—. En la mayoría de los casos, las mutaciones inactivadoras que afectan a los dos alelos de TP53 se adquieren en las células somáticas. Con menor frecuencia, algunos individuos heredan un alelo TP53 mutante; esta enfermedad se denomina *síndrome de Li-Fraumeni*. Igual que sucede con el gen RB, la herencia de un alelo mutante predispone a los individuos a desarrollar tumores malignos, porque solo es necesaria una mutación adicional para que el segundo alelo que es normal se inactive. Los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni tienen una probabilidad 25 veces mayor de desarrollar un tumor maligno a los 50 años de edad que la población general. A diferencia de los sujetos que heredan un alelo RB mutante, el espectro de tumores que se desarrolla en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni es variado; los más comunes son sarcomas, cáncer de mama, leucemia, tumores cerebrales y carcinomas de la corteza suprarrenal. En comparación con los tumores esporádicos, los pacientes con síndrome de Li-Fraumeni desarrollan tumores a una edad más temprana y pueden ser tumores primarios múltiples.

Igual que sucede con la proteína Rb, la p53 normal también puede dejar de ser funcional debido a ciertos virus ADN. Las proteínas codificadas por el VPH, el virus de la hepatitis B (VHB) y, quizá, el virus de Epstein-Barr (VEB) pueden unirse a la p53 normal y anular su función protectora. Por tanto, los virus ADN pueden trastocar dos de los supresores tumorales más conocidos, Rb y p53.

las células germinales y pierden la segunda en los tejidos somáticos; con el tiempo, estos sujetos desarrollan diversos tipos de tumores.

- Como ocurre con la proteína Rb, la p53 también puede quedar incapacitada mediante la fijación a proteínas codificadas por virus ADN oncogénicos, como el VPH.

Vía del factor transformador del crecimiento β

Aunque se tienen amplios conocimientos sobre el circuito que frena el ciclo celular, las moléculas que transmiten señales antiproliferativas a las células no están tan bien caracterizadas. La mejor conocida es el factor transformador del crecimiento β (TGF- β), miembro de la familia de factores de crecimiento dimericos que incluye proteínas morfógenas y activinas. En la mayoría de las células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas normales, el TGF- β es un potente inhibidor de la proliferación que regula los procesos celulares por unión a un complejo formado por los receptores TGF- β de tipos I y II. La dimerización del receptor tras la unión del ligando desencadena una cascada de acontecimientos que da lugar a la activación de la transcripción de CDK1 con actividad supresora del crecimiento, además de la represión de genes promotores del crecimiento, como c-MYC, CDK2 y las ciclinas A y E.

En muchas formas de cáncer, los efectos inhibidores del crecimiento de las vías del TGF- β están alterados por mutaciones en la vía de señalización del TGF- β . Estas mutaciones pueden afectar al receptor TGF- β de tipo II o a las moléculas SMAD que sirven para transducir señales antiproliferativas del receptor al núcleo. Se observan mutaciones que afectan al receptor de tipo II en cánceres de colon, estómago y endometrio. En los cánceres pancreáticos es común la inactivación mutacional de SMAD4, una de las 10 proteínas que intervienen en la señalización del TGF- β . En el 100% de los cánceres pancreáticos y en el 83% de los de colon al menos un componente de la vía del TGF- β ha sufrido mutaciones. No obstante, en muchos cánceres, la pérdida del control del crecimiento mediada por el TGF- β tiene lugar a nivel más distal en la vía de señalización central, como, por ejemplo, la pérdida de p21 y/o la expresión persistente de MYC. Esas células tumorales pueden utilizar otros elementos del programa inducido por el TGF- β para facilitar la progresión del tumor, incluida la supresión-evasión del sistema inmunitario o la promoción de la angiogénesis. En consecuencia, el TGF- β puede funcionar para prevenir o promover el crecimiento del tumor, en función del estado de los demás genes en la célula. En realidad, en muchos tumores en estadios avanzados la señalización del TGF- β activa la transición epitelio-mesénquima (TEM), un proceso que favorece la migración, la invasión y las metástasis, como se describe más adelante.

Inhibición por contacto, NF2 y APC

Cuando las células no transformadas crecen en cultivo, proliferan hasta que se generan monocapas confluentes. Los contactos célula-célula formados en esas monocapas suprimen la proliferación celular posterior. Cabe destacar que la «inhibición por contacto» queda abolida en las células cancerosas, lo que les permite amontonarse unas sobre otras. Apenas empezamos a descubrir los mecanismos que regulan la inhibición por contacto. En muchos tejidos, los contactos célula-célula están mediados por interacciones homodiméricas entre proteínas transmembranas denominadas cadherinas. La E-cadherina (E de epitelial) media en el contacto célula-célula en las capas epiteliales. Se desconoce cómo mantiene la E-cadherina la inhibición normal por contacto. Un mecanismo posible está mediado por

RESUMEN

Gen TP53: el guardián del genoma

- La proteína p53 es el regulador central del estrés en la célula; puede ser activado por la anoxia, una señal de oncogenes inadecuada, y por lesión del ADN. La p53 activada controla la expresión y la actividad de los genes que participan en la detección del ciclo celular, la reparación del ADN, la senescencia celular y la apoptosis.
- La lesión del ADN activa la p53 por fosforilación. La p53 activada impulsa la transcripción de CDKN1A (p21), que impide la fosforilación de Rb y, por tanto, provoca un bloqueo del ciclo celular en el tramo G₁-S. Esta pausa permite que las células reparen la lesión del ADN.
- Si no puede repararse la lesión del ADN, la proteína p53 induce senescencia celular o bien apoptosis.
- De los tumores humanos, el 70% muestran una pérdida de los dos alelos de TP53. Los pacientes con el raro síndrome de Li-Fraumeni heredan una copia defectuosa del gen en

el gen supresor tumoral *NF2*. Su producto, la neurofibromina 2, normalmente conocida como merlina, facilita la inhibición del contacto mediada por E-cadherina. La pérdida homocigótica de *NF2* causa una forma de tumores neurales asociados a una afección denominada neurofibromatosis.

Asimismo, existen otros mecanismos que regulan la E-cadherina. Uno de ellos se confirma al estudiar una enfermedad hereditaria muy poco frecuente, la *poliposis adenomatosa del colon* (APC, del inglés *adenomatous polyposis coli*). Este trastorno se caracteriza por el desarrollo de numerosos pólipos adenomatosos en el colon, que tienen una alta incidencia de transformación en cánceres de colon. Además, sistemáticamente presentan la pérdida de un gen supresor tumoral denominado APC (por la enfermedad). El gen APC ejerce efectos antiproliferativos de una forma poco habitual, ya que codifica una proteína citoplasmática cuya función dominante consiste en regular las concentraciones intracelulares de β -catenina, una proteína que tiene muchas funciones. Por un lado, la β -catenina se une a la porción citoplasmática de la E-cadherina y, por otro, puede translocarse hacia el núcleo y activar la proliferación celular. En este caso, el objetivo se centra en esta última función de esta proteína. La β -catenina es un componente importante de la llamada vía de señalización WNT, que regula la proliferación celular (representada en la figura 5-24). El WNT es un factor soluble que puede inducir la proliferación celular al unirse a su receptor y transmitir señales que impidan la degradación de la β -catenina, permitiendo así que se transloque hacia el núcleo, donde actúa como activador de la transcripción junto a otra molécula, denominada TcF (fig. 5-24, B). En las células quiescentes, que no están expuestas a WNT, la β -catenina del citoplasma se degrada mediante un *complejo de destrucción*,

del que la proteína APC es un componente integrante (fig. 5-24, A). Con la pérdida de APC (en las células malignas) se previene la degradación de la β -catenina y la respuesta de la señalización WNT se activa de manera inadecuada en ausencia de WNT (fig. 5-24, C). Todo ello da lugar a la transcripción de genes promotores del crecimiento, como la ciclina D1 y MYC, así como de reguladores de la transcripción, como TWIST y SLUG, que reprimen la expresión de E-cadherina y, por tanto, reducen la inhibición por contacto.

El gen APC se comporta como un gen supresor tumoral típico. Las personas que nacen con un alelo mutante habitualmente presentan cientos o miles de pólipos adenomatosos en el colon en la adolescencia o poco después. Esos pólipos muestran la pérdida del otro alelo APC. Además, casi siempre, uno o más pólipos sufren transformación maligna, como se expone más adelante. Las mutaciones del APC aparecen en el 70-80% de los cánceres de colon esporádicos. Los cánceres de colon que tienen genes APC normales muestran mutaciones activadoras de la β -catenina que les hacen resistentes a la acción degradante de la APC.

RESUMEN

TGF- β y APC/ β -catenina

- El TGF- β inhibe la proliferación de numerosos tipos de células mediante la activación de genes inhibidores del crecimiento (p. ej., CDKI) y la supresión de genes de promoción del crecimiento (p. ej., gen MYC y aquellos que codifican ciclinas).

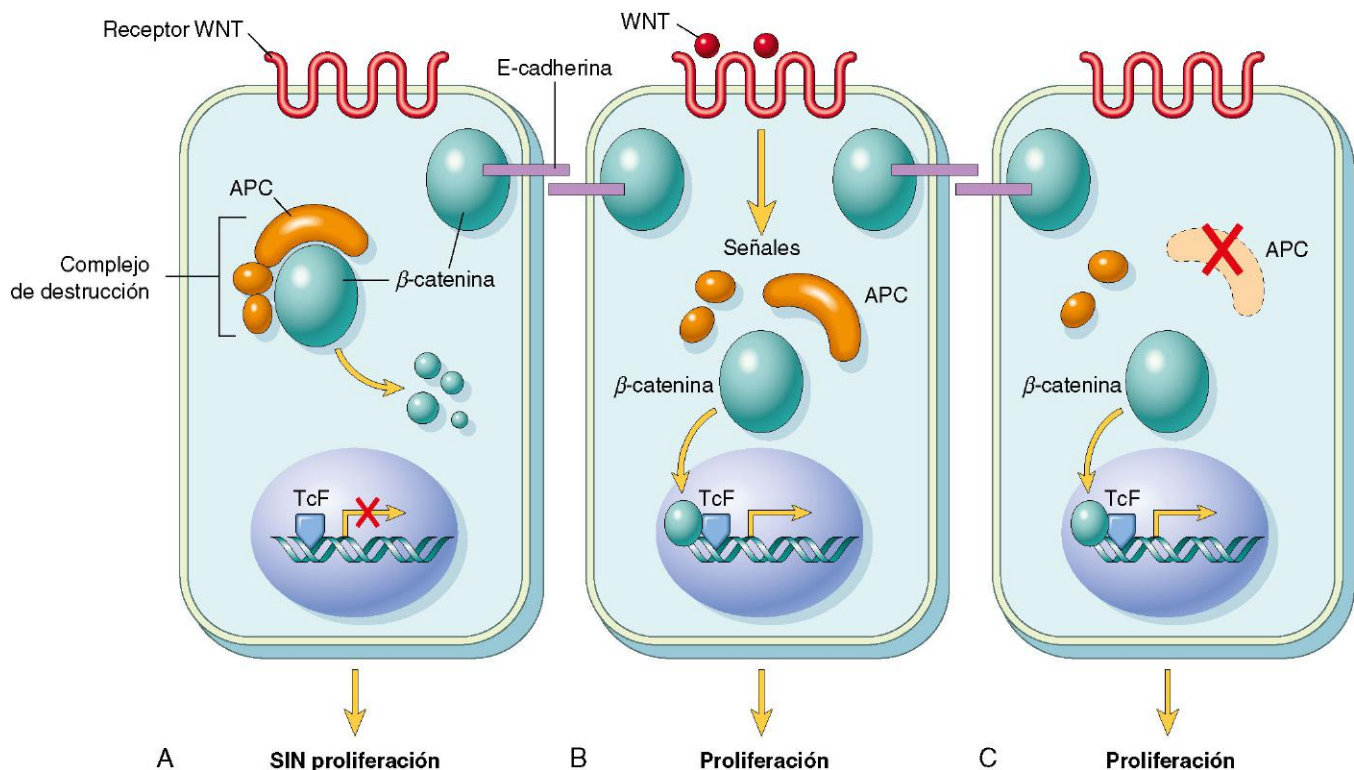


Figura 5-24 A-C. Papel de la proteína APC en la regulación de la estabilidad y de la función de la β -catenina. La APC y la β -catenina son componentes de la vía de señalización WNT. En células en reposo (no expuestas a WNT), la β -catenina forma un complejo macromolecular que contiene la proteína APC. Este complejo induce la destrucción de β -catenina, cuyas concentraciones intracelulares son bajas. Cuando las células son estimuladas por moléculas de WNT secretadas, se desactiva el *complejo de destrucción*, no se produce la degradación de β -catenina y aumentan las concentraciones citoplásmicas. La β -catenina se transloca al núcleo, donde se une al TcF, un factor de transcripción que activa varios genes que intervienen en el ciclo celular. Cuando la APC sufre una mutación o está ausente, no puede producirse la destrucción de la β -catenina. Esta se transloca al núcleo y coactiva genes que promueven el ciclo celular, y las células se comportan como si estuvieran bajo una estimulación constante por la vía WNT.

- Numerosos tumores alteran la función del TGF- β mediante mutaciones de sus receptores (colon, estómago, endometrio) o con la inactivación (por mutación) de unos genes SMAD encargados de la transducción de las señales del TGF- β (páncreas).
- La E-cadherina mantiene la inhibición por contacto, que se pierde en las células malignas.
- El gen APC ejerce acciones antiproliferativas al regular la destrucción de la proteína citoplasmática β -catenina. Esta, al perderse APC, no se destruye y es translocada al núcleo, donde actúa como factor de transcripción con promoción del crecimiento.
- En el síndrome de la poliposis adenomatosa familiar, la herencia de una mutación del gen APC (en las células germinales) y la pérdida esporádica del alelo normal único causa la aparición de centenares de pólipos de colon a edades tempranas. Inevitablemente, uno o más de estos pólipos se transforma con el tiempo en cáncer de colon. La pérdida somática de los dos alelos del gen APC se observa en, aproximadamente, el 70% de los casos de cáncer de colon esporádico.

Evasión de la muerte celular

Como se comenta en el capítulo 1, la apoptosis, o la muerte celular programada, consiste en un desmantelamiento ordenado de las células en sus componentes que después las células adyacentes pueden consumir y desechar. En la actualidad, se sabe que la acumulación de células neoplásicas puede ser consecuencia no solo de la activación de oncogenes promotores del crecimiento o de la inactivación de los genes supresores tumorales que suprimen el crecimiento sino también de las mutaciones en los genes que regulan la apoptosis.

La vía apoptótica se puede dividir en reguladores proximales y efectores distales. A su vez, los reguladores se pueden dividir en dos vías mayores que interpretan, una, señales extracelulares o extrínsecas y, otra, señales intracelulares. La estimulación de cualquiera de esas vías provoca la activación de una proteasa que normalmente está inactiva (caspasa 8 o 9, respectivamente), que inicia una cascada proteolítica que incluye caspasas «ejecutoras» que desmantelan la célula de una forma ordenada. A continuación, los restos de la célula son consumidos de una forma eficiente por las células adyacentes y por fagocitos expertos, sin estimular la inflamación. En la figura 5-25 se muestra de forma esquemática la secuencia de acontecimientos que ocasionan la apoptosis mediante la señalización a través de receptores de muerte, que son miembros de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) (vía extrínseca), y por el daño del ADN y otros factores de estrés (vía intrínseca).

- La vía extrínseca (receptor de muerte) se inicia cuando un receptor del TNF, como CD95 (Fas), se une a su ligando, CD95L, conduciendo a la trimerización del receptor y, por tanto, de sus dominios de muerte citoplásmicos, que atraen la proteína adaptadora intracelular FADD. Esta proteína recluta procaspasa 8 para formar el complejo de señalización inductor de muerte. La procaspasa 8 se activa por escisión en subunidades más pequeñas, que generan caspasa 8, que luego activa caspasas posteriores como la caspasa 3, una caspasa ejecutora que escinde el ADN y otros sustratos para causar la apoptosis celular.
- La vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis es desencadenada por diversos estímulos, como la ausencia de factores de supervivencia, el estrés y la lesión. La activación de esta

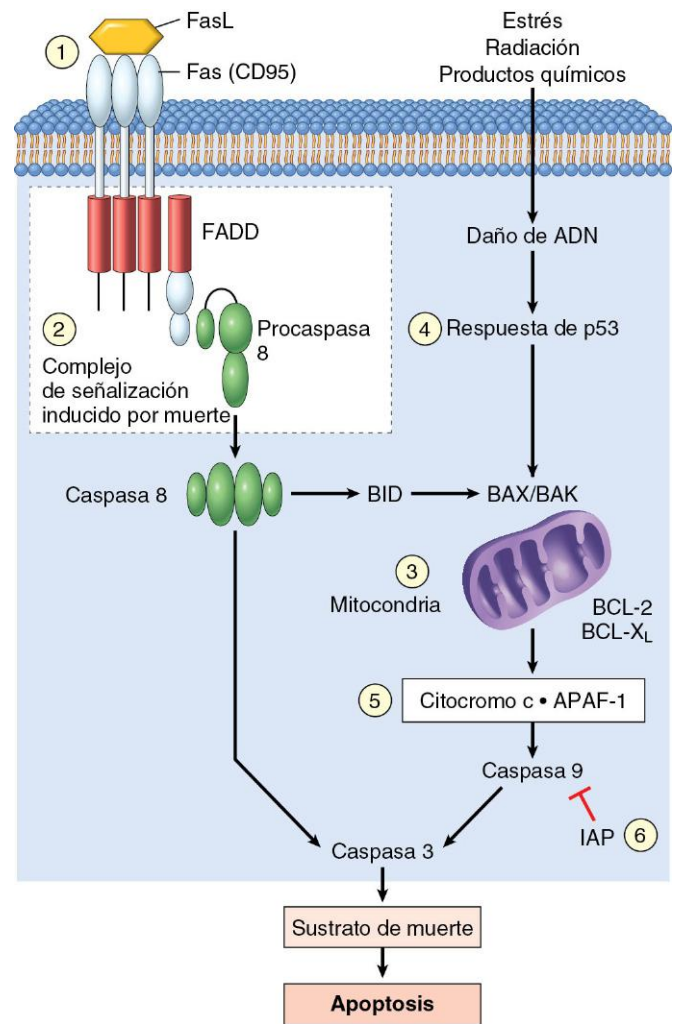


Figura 5-25 Esquema simplificado de las vías desencadenadas por daño del ADN e inducida por el receptor CD95 de apoptosis y mecanismos usados por las células tumorales para evadir la muerte celular. 1. Nivel reducido de CD95. 2. Inactivación del complejo de señalización inducido por muerte por la proteína FLICE. 3. Salida reducida de citocromo c de la mitocondria por hiperregulación de BCL2. 4. Niveles reducidos de BAX proapoptótica por pérdida de p53. 5. Pérdida de APAF-1. 6. Hiperregulación de inhibidores de la apoptosis.

vía produce la permeabilización de la membrana externa mitocondrial, con la resultante liberación de moléculas, como el citocromo c, que inician la apoptosis. La integridad de la membrana externa mitocondrial está regulada por miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de proteínas BCL2. Las proteínas proapoptóticas, BAX y BAK, son necesarias para la apoptosis y promueven directamente la permeabilización mitocondrial. Su acción es inhibida por los miembros antiapoptóticos de esta familia, ejemplificada por BCL2 y BCL-X_L. Un tercer grupo de proteínas (denominadas proteínas solo BH3), que incluye BAD, BID y PUMA, regula el equilibrio entre los miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia BCL2. Las proteínas solo BH3 promueven la apoptosis al neutralizar las acciones de proteínas antiapoptóticas como BCL2 y BCL-X_L. Cuando la suma total de todas las proteínas BH3 expresadas «desborda» la barrera de proteínas antiapoptóticas BCL2/BCL-X_L, BAX y BAK se activan y forman poros en la membrana mitocondrial. El citocromo c se vierte en el citosol, donde se une a APAF-1, activando así la caspasa 9. Igual que la caspasa 8 de la vía

extrínseca, la caspasa 9 puede dividirse y activar las caspasas ejecutoras. Las caspasas pueden ser inhibidas por una familia de proteínas llamadas proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP, del inglés *inhibitor of apoptosis proteins*). Dado el efecto proapoptótico de las proteínas solo BH3, se está intentando desarrollar fármacos miméticos de BH3.

En este contexto, es posible ilustrar los múltiples lugares en los que la apoptosis es frustrada por las células cancerosas (v. fig. 5-25). De todos estos genes, quizá la participación mejor establecida en la protección de las células tumorales frente a la apoptosis sea la de *BCL2*. Aproximadamente el 85% de los linfomas de linfocitos B de tipo folicular (v. capítulo 11) portan una translocación t(14;18) (q32;q21) característica. Recuerde que 14q32, el locus cromosómico de los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, también interviene en la patogenia del linfoma de Burkitt. La yuxtaposición de este locus activo transcripcional con *BCL2* (localizado en 18q21) causa la hiperexpresión de la proteína *BCL2*. Esto, a su vez, aumenta la amortiguación *BCL2/BCL-X_L*, que protege los linfocitos de la apoptosis y les permite sobrevivir durante largos períodos de tiempo; por tanto, existe una acumulación constante de linfocitos B que da lugar a adenopatía e infiltración medular. Dado que los linfomas que hiperexpresan *BCL2* se generan, en gran medida, por una reducción de la muerte celular más que por una proliferación celular explosiva, tienden a ser benignos (de crecimiento lento) en comparación con muchos otros linfomas. En algunos casos, las concentraciones disminuidas de CD95 pueden hacer que las células tumorales sean menos sensibles a la apoptosis mediada por el ligando Fas (FasL). Algunos tumores tienen concentraciones altas de FLIP, una proteína que se puede unir al complejo de señalización inductor de muerte y prevenir la activación de la caspasa 8.

Como ya se ha comentado, TP53 es un importante gen proapoptótico que induce apoptosis en células que no son capaces de reparar el daño del ADN. De igual modo, la acción de los genes promotores del crecimiento, como *MYC*, también provoca apoptosis cuando no encuentra oposición. Por tanto, ambas vías oncogénicas mayores —la incapacidad para reparar el daño del ADN y la activación inadecuada de los oncogenes— convergen en la maquinaria apoptótica, que, al causar la muerte de la célula, actúa como una barrera importante para la carcinogénesis.

Autofagia

Como se describe en el capítulo 1, la autofagia es un proceso catabólico clave que facilita el equilibrio en la síntesis, la degradación y el reciclado de los productos de la célula. Durante la autofagia, los orgánulos celulares, como los ribosomas y las mitocondrias, son secuestrados respecto al resto de la célula mediante una membrana (autofagosoma) que después se fusiona para formar un lisosoma, donde se degradan y utilizan los componentes para la producción de energía para la célula. El mismo proceso puede dar la señal a las células para que mueran si no pueden ser rescatadas mediante el reciclado de los orgánulos. Se trata de un proceso estrechamente regulado que desempeña una importante función en la célula normal y ayuda a las células en ayunas a desplazar los nutrientes que no utilizan en determinados procesos a otros que son vitales. La autofagia, como la apoptosis, dispone de una maquinaria reguladora y efectora. Los componentes efectores consisten en proteínas que provocan la formación de autofagosomas y dirigen su contenido hacia los lisosomas. No resulta sorprendente que los componentes reguladores de la autofagia se superpongan a muchos de los componentes de señalización que regulan la apoptosis. Por ejemplo, una proteína, la Beclina 1, necesaria para la autofagia, pertenece al dominio BH3 que contiene proteínas que regulan la apoptosis. Cuando las células detectan el estrés interno (p. ej.,

daños del ADN), pueden sufrir apoptosis o autofagia inducida por la Beclina 1. Por tanto, la autofagia, por analogía con la apoptosis, parece impedir el crecimiento de las células tumorales. No obstante, más tarde, durante el crecimiento tumoral, la autofagia puede ser útil para los tumores. Los metabolitos generados por autofagia aportan los bloques esenciales para alimentar el crecimiento y la supervivencia de los entornos con pocos nutrientes en los que habitan las células tumorales. De hecho, la autofagia puede promover la supervivencia tumoral en climas hostiles o durante el tratamiento. En consecuencia, la autofagia puede actuar como un «amigo» o como un «enemigo», en función de los demás factores internos y externos.

RESUMEN

Evasión de la apoptosis

- La apoptosis puede iniciarse a través de una vía extrínseca o de una intrínseca.
- Ambas vías causan la activación de una cascada proteolítica de caspasas que destruye la célula.
- La permeabilización de la membrana mitocondrial externa está regulada por el equilibrio existente entre las moléculas proapoptóticas (p. ej., BAX, BAK) y las moléculas antiapoptóticas (p. ej., BCL2, BCL-X_L). Las moléculas solo BH-3 activan la apoptosis e inclinan la balanza a favor de las moléculas proapoptóticas.
- En el 85% de los linfomas de linfocitos B foliculares, el gen antiapoptótico *BCL2* se encuentra activado por la translocación t(14;18).
- El estrés también puede hacer que las células consuman sus propios componentes en un proceso que se conoce como autofagia. Las células cancerosas pueden acumular mutaciones para evitar la autofagia o corromper el proceso para aportar componentes que permitan continuar el crecimiento.

Potencial ilimitado de replicación

Tal como se ha descrito en la sección sobre envejecimiento celular (v. capítulo 1), la mayor parte de las células humanas normales pueden multiplicarse por dos hasta 60-70 veces. Después, pierden la capacidad para dividirse y entran en la llamada «senescencia». Este fenómeno ha sido atribuido al progresivo acortamiento de los telómeros localizados en los extremos de los cromosomas. Las consecuencias de este acortamiento, cuando es pronunciado, son drásticas:

- Al parecer, el aparato de reparación del ADN reconoce los telómeros cortos como roturas de un ADN de doble cadena, lo que ocasiona una detención del ciclo celular y de la senescencia mediada por los genes *TP53* y *RB*. En las células en las que los puntos de control son incapacitados por mutaciones de los genes *TP53* y *RB*, como último esfuerzo para salvar la célula se activa la «vía de unión terminal de no homólogos», que consigue unir los extremos acortados de los cromosomas.
- Este sistema de reparación activado de forma inapropiada causa la aparición de unos cromosomas dicéntricos que son apartados en la anafase, lo que produce nuevas roturas de ADN de doble cadena. Estos ciclos de «unión-fusión-rotura» se repiten, causan inestabilidad genómica y, finalmente, una «catástrofe mitótica», caracterizada por una apoptosis masiva.

Es evidente que en los tumores que crecen de forma indefinida (lo que es frecuente) no es suficiente la pérdida de las limitaciones del

crecimiento. Por tanto, en las células tumorales también deberán aparecer modos para evitar tanto la senescencia como la catástrofe mitótica (fig. 5-26). Si durante la crisis una célula reactiva la telomerasa, cesa el ciclo «unión-fusión-rotura» y evita así su muerte. Sin embargo, durante este período de inestabilidad genómica que precede a la activación de la telomerasa es posible que se acumulen numerosas mutaciones, lo que ayuda a la célula a malignizarse. La telomerasa, activa en las células madre sanas, normalmente se encuentra en concentraciones muy bajas o nulas en la mayoría de las células somáticas. En cambio, la persistencia de los telómeros se observa en prácticamente todos los tipos de cáncer. En el 85-95% de los cánceres, esto es debido a una hiperregulación de la enzima telomerasa. Unos pocos tumores utilizan otros mecanismos, conocidos en conjunto como alargamiento alternativo de los telómeros, que probablemente dependan de una recombinación del ADN.

Cabe destacar que, en un estudio de la progresión de adenoma a carcinoma de colon, las lesiones más precoces presentan un alto grado de inestabilidad genómica con baja expresión de telomerasa; en cambio, las lesiones malignas muestran cariotipos complejos con altos niveles de telomerasa. Esto es compatible con la existencia en el cáncer humano de un modelo de génesis tumoral estimulado por los telómeros. Por tanto, parece que, en este modelo, la proliferación no regulada de los tumores incipientes provoca el acortamiento del telómero, seguido por la inestabilidad de los cromosomas y la acumulación de mutaciones. Si entonces se reactiva la telomerasa en esas células, los telómeros se amplían y las mutaciones quedan fijadas, contribuyendo así al crecimiento del tumor. Más adelante se describen otros posibles mecanismos de inestabilidad genómica.

RESUMEN

Potencial ilimitado de replicación

- En las células normales (que no expresan telomerasa), los telómeros cortos producidos por la división celular, finalmente, activan los «puntos de control» del ciclo celular, lo que causa senescencia e impone un límite al número de divisiones que una célula puede experimentar.
- En las células con puntos de control incapacitados, las vías de reparación del ADN son activadas de forma inapropiada por los telómeros cortos, lo que ocasiona inestabilidad cromosómica masiva y crisis mitótica.
- Las células tumorales reactivan la telomerasa, evitando así la catástrofe mitótica y alcanzando la inmortalidad.

Desarrollo de angiogenia sostenida

A pesar de todas las ventajas del crecimiento ya descritas, los tumores no pueden crecer más de 1-2 mm de diámetro si no se produce su vascularización. Igual que los tejidos normales, los tumores requieren el suministro de oxígeno y nutrientes, así como la eliminación de los productos de desecho; supuestamente, la zona de 1-2 mm representa la distancia máxima a través de la cual el oxígeno, los nutrientes y los desechos pueden difundir desde los vasos sanguíneos. Las células cancerosas (y los tumores benignos grandes) pueden estimular la neoangiogenia,

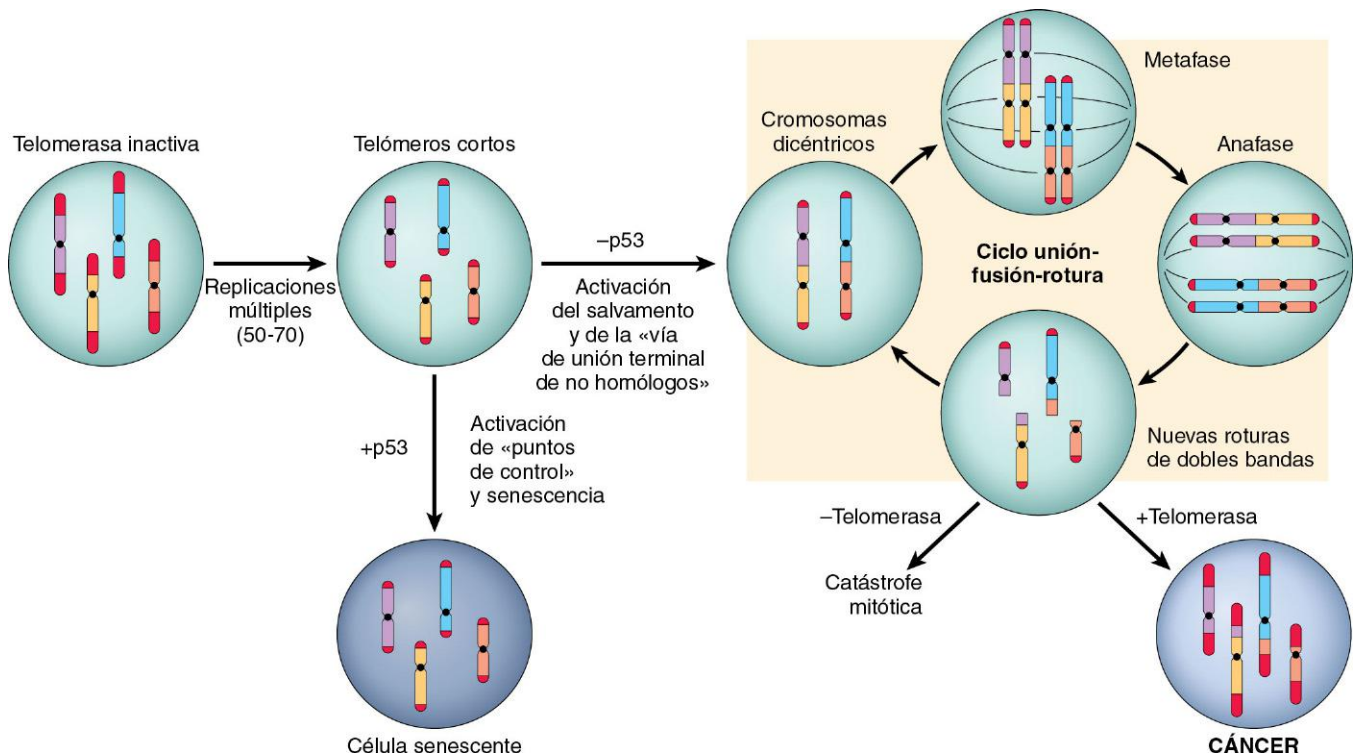


Figura 5-26 Secuencia de acontecimientos que ocurren hasta alcanzar un potencial ilimitado de replicación. La replicación de células somáticas (que no expresan telomerasa) causa unos telómeros cortos. En presencia de unos puntos de control competentes, las células experimentan una detención del ciclo celular y entran en un período de senescencia (sin replications). En ausencia de puntos de control, las vías de reparación del ADN se activan de forma inapropiada, lo que ocasiona la formación de cromosomas dicéntricos. En la mitosis, los cromosomas dicéntricos se separan; esto genera roturas aleatorias de la doble hebra, lo que, a continuación, activa las vías de reparación del ADN y, de nuevo, la asociación aleatoria de los extremos de la doble cadena y la posterior formación de cromosomas dicéntricos. Las células experimentan numerosas fases de este «ciclo unión-fusión-rotura», lo que genera inestabilidad cromosómica masiva y numerosas mutaciones. Si las células no vuelven a expresar la telomerasa, terminan por presentar una catástrofe mitótica y muerte celular. La reexpresión de la telomerasa permite a las células escapar de este «ciclo unión-fusión-rotura», lo que favorece su supervivencia y la génesis tumoral.

durante la que aparecen nuevos vasos a partir de capilares existentes previos o, en algunos casos, vasculogenia, en la que se reclutan células endoteliales a partir de la médula ósea. Sin embargo, la vasculatura tumoral es anómala. Los vasos tienen filtraciones, están dilatados y tienen un patrón irregular de conexión. La neovascularización tiene un efecto doble sobre el crecimiento tumoral; la perfusión aporta los nutrientes y el oxígeno necesarios, y las células endoteliales nuevas estimulan el crecimiento de células tumorales adyacentes al secretar factores de crecimiento, como factores de crecimiento similares a la insulina, PDGF y factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos. La angiogenia es necesaria no solo para continuar el crecimiento tumoral sino también para acceder a la vasculatura y, en consecuencia, metastatizar. *Por tanto, la angiogenia es un factor biológico de correlación con la neoplasia, ya sea benigna o maligna.*

¿Cómo se forma la irrigación sanguínea de los tumores? En la actualidad, el paradigma es que la angiogenia tumoral está controlada por un equilibrio entre factores proangiogénos y factores que inhiben la angiogenia.

- Los prototipos de inductores e inhibidores de la angiogenia son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*) y la trombospodina 1 (TSP-1), respectivamente. Al inicio de su crecimiento, la mayoría de los tumores que aquejan al ser humano no inducen angiogenia. Mantienen un tamaño pequeño o *in situ* durante años, hasta que el cambio angiogénico finaliza esta etapa de quiescencia vascular. La proteína p53 normal induce la síntesis de TSP-1.
- La base molecular de este «conmutador angiogénico» implica un aumento de la producción de factores angiogénos y/o la pérdida de los inhibidores de la angiogenia. Estos factores pueden ser producidos directamente por las mismas células tumorales, por células inflamatorias (p. ej., macrófagos) o por otras células del estroma asociadas a los tumores.
- Las proteasas, elaboradas directamente por las células tumorales o por las del estroma en respuesta al tumor, también participan en la regulación del equilibrio entre los factores angiogénos y antiangiogénos. Muchas proteasas pueden liberar el FGF angiogénico básico que se almacena en la MEC; por el contrario, mediante la escisión proteolítica del plasminógeno, del colágeno y de la transtiretina, se producen tres potentes inhibidores de la angiogenia —angiostatina, endostatina y vasculostatina, respectivamente—. Por otro lado, los propios fibroblastos del estroma dan lugar a TSP-1 en respuesta a las señales de las células tumorales.
- El «conmutador angiogénico» está controlado por diversos estímulos fisiológicos, como la hipoxia. La falta relativa de oxígeno estimula la producción de varias citocinas proangiogénas, como el VEGF, mediante la activación del factor 1 α inducido por hipoxia (HIF-1 α , del inglés *hypoxia-induced factor-1 α*), un factor de transcripción sensible al oxígeno. Aunque el HIF-1 α se produce de modo continuo, en condiciones de normoxia, la proteína von Hippel-Lindau (VHL) se une al HIF-1 α , con lo que este factor pasa a ser ubicuo y es destruido.
- En condiciones de hipoxia (p. ej., cuando un tumor ha alcanzado un tamaño crítico), la falta de oxígeno impide que el HIF-1 α sea reconocido por la proteína VHL y, en consecuencia, no es destruido. El HIF-1 α se transloca entonces al núcleo y activa la transcripción de sus genes diana (p. ej., VEGF). Debido a estas actividades, VHL actúa como un gen supresor tumoral, y las mutaciones (en células germinales) del mismo se asocian a cánceres hereditarios de células renales, feocromocitomas, hemangiomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos y quistes renales (*síndrome VHL*).

- El VEGF también incrementa la expresión de los ligandos que activan la vía de señalización Notch, que regula la ramificación y la densidad de los vasos nuevos. Debido a la función crucial que tiene la angiogenia en el crecimiento tumoral, el interés se ha centrado mucho en la terapia antiangiogénica. De hecho, actualmente ya se ha autorizado el tratamiento de varios tipos de cáncer con anticuerpos anti-VEGF.

RESUMEN

Desarrollo de la angiogenia sostenida

- La vascularización de los tumores es esencial para su crecimiento y se halla controlada por el equilibrio entre los factores angiogénos y antiangiogénos producidos por las células tumorales y del estroma.
- La hipoxia estimula la angiogenia mediante las acciones del HIF-1 α en la transcripción del VEGF proangiogénico. Debido a su capacidad para degradar HIF-1 α e impedir así la angiogenia, VHL actúa como gen supresor tumoral. La herencia en las mutaciones en las células germinales del gen VHL causa el síndrome VHL, caracterizado por la aparición de diversos tipos de tumores.
- Hay muchos otros factores que regulan la angiogenia; como p53, que induce la síntesis de TSP-1 (un inhibidor de la angiogenia).

Capacidad para invadir y metastatizar

La diseminación de los tumores es un proceso complejo que implica una serie de pasos secuenciales conocidos como cascada invasión-metástasis (fig. 5-27), que consiste en invasión local, intravasación hacia la sangre y los vasos linfáticos, recorrido de la vasculatura, extravasación desde los vasos, formación de micrometástasis y crecimiento de las micrometástasis en tumores macroscópicos. De manera previsible, esta secuencia de pasos puede ser interrumpida en cualquier etapa por factores relacionados con el huésped o con el tumor. Para el objetivo de la discusión, la cascada metastásica puede dividirse en dos fases: 1) invasión de la MEC, y 2) diseminación vascular y alojamiento de células tumorales.

Invasión de la matriz extracelular

Como es bien sabido, los tejidos humanos se organizan en varios compartimentos separados entre sí por dos tipos de MEC: membranas basales y tejido conjuntivo intersticial (v. capítulo 2). Aunque organizados de manera diferente, cada uno de estos componentes de la MEC está formado por colágenos, glucoproteínas y proteoglicanos. Las células tumorales deben interactuar con la MEC en varias fases de la cascada metastásica (v. fig. 5-27). Un carcinoma, en primer lugar, debe romper la membrana basal subyacente, a continuación atravesar el tejido conjuntivo intersticial y, por último, acceder a la circulación por penetración en la membrana basal vascular. Este ciclo se repite cuando embolias de células tumorales se extravasan en un foco distante. Por tanto, para metastatizar, una célula tumoral debe pasar por diferentes membranas basales celulares, además de sortear al menos dos matrices intersticiales. La invasión de la MEC es un proceso activo que requiere cuatro pasos (fig. 5-28):

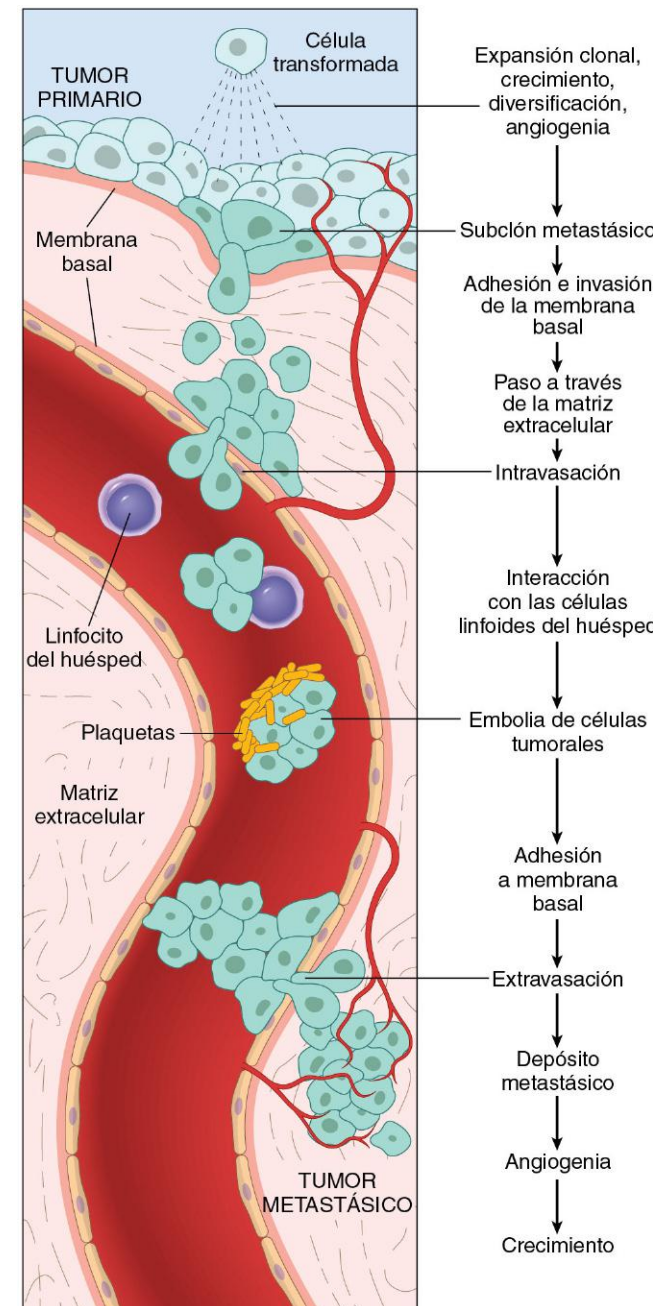


Figura 5-27 La cascada metastásica: los pasos secuenciales que intervienen en la diseminación hematológica de un tumor.

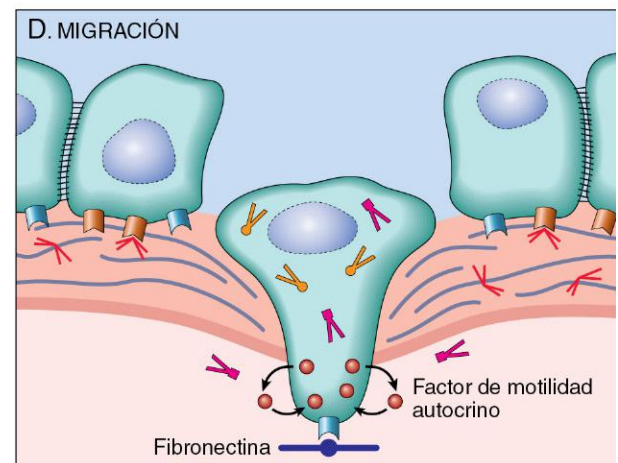
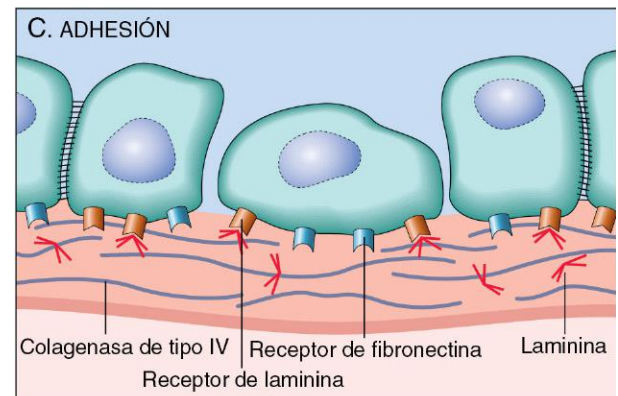
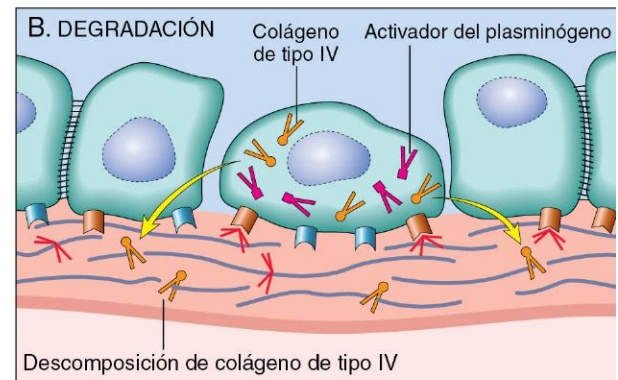
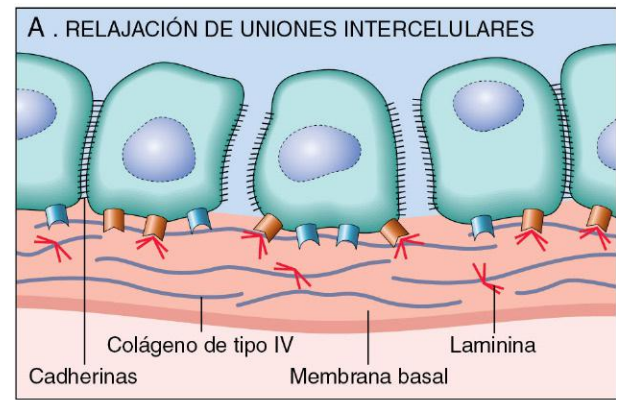


Figura 5-28 A-D. Ilustración esquemática de la secuencia de acontecimientos que se producen en la invasión de las membranas basales epiteliales por las células tumorales. Las células tumorales se despegan por una reducción de la adhesión y luego secretan enzimas proteolíticas que degradan la membrana basal. Después se produce la unión a lugares de unión generados proteolíticamente y la migración de las células tumorales.

- El primer paso de la cascada metastásica es una *liberación* de las células tumorales. Como se ha descrito antes, las E-cadherinas actúan como colas intracelulares y sus porciones citoplásmicas se unen a la β -catenina (v. fig. 5-24). Las moléculas adyacentes de E-cadherina mantienen las células juntas; además, como ya se señaló, la E-cadherina puede transmitir señales anticrecimiento por secuestro de β -catenina. *La función de la E-cadherina se pierde en casi todos los tumores malignos epiteliales por inactivación mutacional de los genes de E-cadherina, por activación de los genes de β -catenina o por expresión inadecuada de los factores de transcripción SNAIL y TWIST, que suprimen la expresión de E-cadherina.*
- El segundo paso de la invasión es la *degradación local de la membrana basal y del tejido conjuntivo intersticial*. Las células tumorales secretan enzimas proteolíticas o bien inducen células del estroma (p. ej., fibroblastos y células inflamatorias) para que elaboren proteasas. En la invasión por células tumorales se ha involucrado a múltiples familias de proteasas distintas, como metaloproteinasas de matriz (MMP), catepsina D y urocinasa (un activador del plasminógeno). Las MMP regulan la invasión tumoral no solo mediante la remodelación de componentes insolubles de la membrana basal y de la matriz intersticial sino también por la liberación de factores del crecimiento secuestrados en la MEC. De hecho, los productos de la degradación del colágeno y los proteoglucanos tienen también efectos quimiotácticos, angiogénicos y de promoción del crecimiento. Por ejemplo, la MMP-9 es una gelatinasa que escinde el colágeno de tipo IV de la membrana basal epitelial y vascular; también estimula la liberación de VEGF a partir de depósitos secuestrados por la MEC. Mientras los tumores benignos de mama, colon y estómago muestran escasa actividad de colagenasa de tipo IV, los malignos de igual localización muestran hiperexpresión de la enzima. Al mismo tiempo, las concentraciones de inhibidores de metaloproteinasas están disminuidas, con lo que el equilibrio se decanta en gran medida a favor de la degradación de los tejidos. De hecho, en numerosos tumores se ha observado una hiperexpresión de MMP y de otras proteasas.
- El tercer paso de la invasión consiste en *alteraciones de la unión de las células tumorales a las proteínas de la MEC*. Las células epiteliales normales expresan receptores (p. ej., integrinas) para colágenos y laminina de la membrana basal que están polarizados en su superficie basal; estos receptores ayudan a mantener las células en un estado en reposo y diferenciado. La pérdida de adhesión en las células normales provoca una inducción de la apoptosis; sin embargo, no debe sorprender que las células tumorales sean resistentes a esta forma de muerte celular. Además, la matriz misma se halla modificada, de forma que favorece la invasión y las metástasis. Por ejemplo, la escisión de las proteínas de la membrana basal de colágeno de tipo IV y laminina por MMP-2 o MMP-9 genera nuevos lugares que se fijan a los receptores en las células tumorales y que estimulan su migración.
- La *citocinesis* es el paso final de la invasión, en el que las células tumorales son empujadas a través de membranas basales degradadas y zonas de proteólisis de la matriz. La migración es un proceso complejo, de múltiples pasos, que incluye muchas familias de receptores y proteínas de señalización que, finalmente, comprimen el citoesqueleto de actina. Este movimiento parece estar potenciado y dirigido por citocinas derivadas de las células tumorales, como los factores de motilidad autocrinos. Además, los productos de escisión de los componentes de la matriz (p. ej., colágeno, laminina) y algunos factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento similar a la insulina de tipos I y II) tienen actividad quimiotáctica para las células tumorales. Las células del

estroma también producen efectores paracrinos de motilidad celular, como el factor de crecimiento de los hepatocitos/factor de dispersión (HGF/SCF), que se unen a receptores en las células tumorales. Las concentraciones de HGF/SCF están elevadas en los bordes avanzados del glioblastoma multiforme, un tumor cerebral muy invasivo, lo que confirma su intervención en la motilidad.

Más recientemente se ha evidenciado que las células del estroma que rodean las células tumorales no representan simplemente una barrera estática para que estas la atraviesen, sino que más bien constituyen un ambiente variable en el que las señales recíprocas entre las células tumorales y las del estroma favorecen o dificultan la génesis. Las células del estroma que interactúan con los tumores son las células inmunitarias innatas y las adaptativas (v. más adelante), así como los fibroblastos. Diversos estudios han demostrado que los fibroblastos asociados a tumores muestran una expresión modificada de los genes que codifican las moléculas de la MEC, proteasas, inhibidores de proteasas y diversos factores de crecimiento. Por tanto, las células viven en un entorno complejo y siempre cambiante formado por la MEC, los factores de crecimiento, los fibroblastos y las células inmunitarias (con cruces significativos entre todos los componentes). Los tumores que más fácilmente se desarrollan son los que pueden cooptar y adaptar este entorno a sus propios fines corruptos.

Diseminación vascular y alojamiento de células tumorales

En la circulación, las células tumorales son vulnerables a la destrucción por células inmunitarias del huésped (descrito más adelante). En el torrente circulatorio, algunas células tumorales forman embolias al agregarse y adherirse a los leucocitos circulantes, especialmente plaquetas; por tanto, las células tumorales agregadas adquieren cierta protección frente a las células efectoras antitumorales del huésped. Sin embargo, muchas células tumorales circulan como células únicas. La extravasación de células libres de tumor o embolias tumorales comporta la adhesión al endotelio vascular, seguido de la salida a través de la membrana basal hacia el parénquima orgánico por mecanismos similares a los incluidos en la invasión.

Generalmente, el lugar de extravasación y la distribución orgánica de las metástasis pueden predecirse por la localización del tumor primario y por su drenaje vascular o linfático. Muchos tumores metastatizan al órgano que representa el primer lecho capilar que encuentran tras entrar en la circulación. *Sin embargo, en muchos casos, las vías de drenaje naturales no pueden explicar fácilmente la distribución de las metástasis.* Como se ha señalado antes, algunos tumores (p. ej., cánceres de pulmón) tienden a afectar a las glándulas suprarrenales con cierta regularidad, pero casi nunca diseminan al músculo esquelético. Este tropismo orgánico puede estar relacionado con los siguientes mecanismos:

- La expresión de moléculas de adhesión por las células tumorales cuyos ligandos se expresan con preferencia en el endotelio de órganos diana.
- La expresión de las quimiocinas y sus receptores. Como se ha explicado en el capítulo 2, las quimiocinas participan en el movimiento dirigido (quimiotaxia) de los leucocitos y parece que las células cancerosas utilizan trucos similares para alojarse en tejidos específicos. Las células del cáncer de mama humano expresan niveles elevados de los receptores de quimiocina CXCR4 y CCR7. Los ligandos para estos receptores (es decir, quimiocinas CXCL12 y CCL21) tienen una alta expresión solo en aquellos órganos donde metastatizan las células del cáncer de mama. A partir de esta observación, se especula que el bloqueo de los receptores de las quimiocinas puede limitar las metástasis.

- Cuando alcanzan su objetivo, las células tumorales deben ser capaces de colonizarlo. Los factores que regulan la colonización no se conocen con detalle, pero sabemos que, después de la extravasación, las células tumorales dependen de un estroma en estado receptivo para el crecimiento, es decir, en algunos casos, el tejido objetivo puede encontrarse en un entorno no permisivo —un terreno desfavorable, por así decirlo, para el crecimiento de la diseminación tumoral—. Por ejemplo, aunque la vascularización de los músculos esqueléticos sea adecuada, estos raramente son la localización de una metástasis.

A pesar de esta «inteligencia» para escapar de sus lugares de origen, las células tumorales son bastante ineficientes para colonizar los órganos a distancia. Cada día se liberan millones de células tumorales, incluso desde los tumores más pequeños. Esas células pueden ser detectadas en el torrente sanguíneo y en pequeños focos de la médula ósea, incluso en pacientes en los que nunca llegarán a desarrollarse lesiones metastásicas macroscópicas. De hecho, el concepto de letargo, referido a la supervivencia prolongada de las micrometástasis sin progresión, está perfectamente descrito en el melanoma y en los cánceres de mama y próstata.

Aunque apenas estamos empezando a conocer los mecanismos moleculares de la colonización en modelos de ratón, una observación constante es que las células tumorales segregan citocinas, factores de crecimiento y proteasas que actúan en las células residentes del estroma, que, a su vez, hacen que la localización de la metástasis pueda alojar la célula cancerosa. Cuanto mejor se comprendan los mecanismos moleculares de las metástasis, mayor será la capacidad de abordarlas terapéuticamente. A pesar de estas consideraciones, no puede predecirse la localización exacta de las metástasis de ninguna forma de cáncer. ¡Es evidente que muchos tumores no han leído los capítulos correspondientes de los tratados de patología!

Genética molecular de las metástasis

Una teoría muy extendida sobre la progresión tumoral sugiere que, a medida que crece el tumor, las células individuales acumulan mutaciones de modo aleatorio, creando así subclones celulares que presentan distintas combinaciones de mutaciones. Según esta hipótesis, solo una pequeña subpoblación de las células tumorales contiene todas las mutaciones necesarias para que existan metástasis. No obstante, esta hipótesis se halla cuestionada por recientes experimentos en los que se ha comparado el perfil genético de los tumores primarios y las células metastásicas. Por ejemplo, una subclase de cánceres de mama presenta una firma de expresión genética similar a la observada en las metástasis, aunque, pese a ello, no se observan evidencias clínicas de metástasis. Al parecer, en estos tumores, la mayor parte de las células (o todas) muestran predilección por las metástasis precoces durante la fase de la carcinogénesis primaria. Según esta hipótesis, las metástasis no dependen de la generación conjetural de los subclones de células metastásicas durante la progresión del tumor, sino que se trata de una propiedad intrínseca del tumor desarrollada durante la carcinogénesis. Pese a todo, debe advertirse que mediante análisis de la expresión genética, como los descritos, no se detectaría una subclase pequeña de subclones de células metastásicas presentes en un tumor de gran tamaño. Puede que funcionen ambos mecanismos y que, en las fases precoces de la génesis tumoral, los tumores agresivos adquieran un patrón de expresión genética favorable a las metástasis que requiere algunas mutaciones adicionales para completar el fenotipo metastásico.

Una pregunta que aún no ha sido respondida en relación con la biología del cáncer es si existen genes cuya única o principal contribución a la tumorigénesis sea controlar las metástasis. Esta pregunta tiene un interés más que académico, ya que si las formas

alteradas de algunos genes promueven o suprimen el fenotipo metastásico, su detección en un tumor primario tendría implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas. Entre los candidatos a estos oncogenes metastásicos se encuentran los que codifican los factores de transcripción SNAIL y TWIST, cuya función principal es promover la TEM. En esta, las células del carcinoma regulan negativamente determinados marcadores epiteliales (p. ej., E-cadherina) y positivamente otros marcadores mesenquimatosos (p. ej., vimentina o actina del músculo liso). Esas variaciones moleculares se acompañan de alteraciones fenotípicas, como la morfológica de la célula epitelioide, desde una forma poligonal a otra fusiforme mesenquimatosa, junto con el aumento de la producción de enzimas proteolíticas que favorecen la migración y la invasión. Se cree que esos cambios promueven el desarrollo de un fenotipo promigratorio que es esencial para la aparición de metástasis. La pérdida de la expresión de E-cadherina parece ser un acontecimiento clave en la TEM, y SNAIL y TWIST son represores de la transcripción que la favorecen al regular negativamente la expresión de E-cadherina. Se desconoce cómo se estimula en el tumor la expresión de esos factores de transcripción reguladores principales, aunque en modelos experimentales se propone que las interacciones de las células tumorales con las del estroma son un estímulo clave para este cambio. Por tanto, la adquisición de un fenotipo metastásico podría no requerir un sistema de mutaciones, sino que podría ser una propiedad que surgiría de las interacciones entre las células tumorales y el estroma.

RESUMEN

Invasión y metástasis

- La capacidad para invadir tejidos es una característica clave de las neoplasias malignas y ocurre en cuatro pasos: aflojamiento de los contactos célula-célula, degradación de la MEC, fijación a nuevos componentes de la MEC y migración de células tumorales.
- Los contactos célula-célula se pierden por inactivación de la E-cadherina mediante diversas vías.
- La degradación de las membranas basales y de la matriz intersticial está mediada por unas enzimas proteolíticas secretadas por las células tumorales y las del estroma (como MMP y catepsinas).
- Las enzimas proteolíticas también liberan factores de crecimiento secuestrados en la MEC, y generan factores quimiotácticos y angiogénicos a partir de la escisión de las glucoproteínas de la MEC.
- Las localizaciones de las metástasis de muchos tumores pueden predecirse a partir de la localización del tumor primario. Numerosos tumores se detienen en el primer lecho capilar que encuentran (sobre todo los de pulmón e hígado).
- Algunos tumores muestran tropismo por órganos, probablemente debido a la expresión de receptores de adhesión o de quimiocinas cuyos ligandos son activados por las células endoteliales en la localización de la metástasis.

Reprogramación del metabolismo energético

La reprogramación del metabolismo energético es tan frecuente en los tumores que, en la actualidad, se considera una característica distintiva más del cáncer. Las células cancerosas desplazan su metabolismo de la glucosa alejándolo, incluso en presencia de una cantidad suficiente de oxígeno, desde las mitocondrias ávidas por oxígeno pero eficientes hacia la glucólisis.

Este fenómeno, llamado efecto Warburg y glucólisis aerobia, se conoce desde hace muchos años (de hecho, Otto Warburg recibió el premio Nobel por el descubrimiento del efecto que lleva su nombre en 1931), pero no ha sido tenido en cuenta hasta hace poco tiempo.

Como es bien sabido, la glucólisis aerobia es menos eficiente que la fosforilación oxidativa mitocondrial, al producir dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa frente a las 36 que se producirían de otro modo. No obstante, los tumores que adoptan la glucólisis aerobia, como el linfoma de Burkitt, son los de más rápido crecimiento entre los cánceres humanos. De hecho, en la práctica clínica el «hambre de glucosa» de estos tumores se usa para visualizarlos en la tomografía por emisión de positrones (PET), en la que al paciente se inyecta ^{18}F -fluorodesoxiglucosa, un derivado de la glucosa que no puede ser metabolizado. La mayoría de los tumores son positivos en la PET, especialmente los de crecimiento rápido.

Ahora sabemos que las células que se dividen con rapidez, como las del embrión, también adoptan un metabolismo de Warburg, lo que indicaría que se favorece este modo de metabolismo cuando se necesita un crecimiento rápido. ¿Cómo es posible esto, teniendo en cuenta que la glucólisis aerobia genera mucho menos ATP por mol de glucosa? Además de aumentar al doble su contenido de ADN antes de la división, una célula que se divide activamente (tanto normal como transformada) también debe aumentar al doble todos sus demás componentes, incluidas las membranas, las proteínas y los orgánulos. Esta tarea requiere que se produzca un aumento de la captación de nutrientes, en particular de glucosa y aminoácidos. En estudios del metabolismo intermedio se indica que en las células de crecimiento rápido la glucosa es la fuente principal de los carbonos que se utilizan para la síntesis de lípidos (necesarios para el ensamblaje de la membrana), igual que para otros metabolitos necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos. Este patrón de uso del carbono de la glucosa se consigue desviando el piruvato hacia las vías de biosíntesis a expensas de la vía de fosforilación oxidativa y de la generación de ATP. Por tanto, podríamos definir también el metabolismo del cáncer desde una perspectiva darwiniana: las células del tumor que se adaptan a esta alteración del metabolismo son capaces de dividirse con mayor rapidez y sobrepasan a las células tumorales competidoras que no se han adaptado.

La glucólisis aerobia se mantiene en los tumores que reciben oxígeno adecuadamente, de lo que se deduce que las modificaciones que favorecen un cambio en el metabolismo se tienen que haber convertido en un proceso difícil para la célula tumoral. En la actualidad, se sabe que los oncogenes y los genes supresores tumorales que favorecen el crecimiento de la célula, como *TP53*, *PTEN* y *Akt* (un intermediario de la señalización RAS), estimulan la captación de glucosa al afectar a las proteínas transportadoras de glucosa y favorecer la glucólisis aerobia. En realidad, el efecto Warburg parece estar en una posición suficientemente central en el fenotipo del cáncer como para permitir el desarrollo de fármacos que se dirijan a esta vía.

Evasión del sistema inmunitario

Como se ha mencionado al principio, actualmente se considera que la capacidad de los tumores para evadir la destrucción por el sistema inmunitario (p. ej., al reprogramar el metabolismo energético) es una característica distintiva del cáncer. La mayoría de los tumores se desarrollan en huéspedes inmunocompetentes, por lo que una estrategia que podría tener éxito consistiría en engañar al sistema inmunitario, de tal forma que el tumor no pudiera ser reconocido o eliminado, a pesar de que el cuerpo del paciente tenga todo un ejército de células capaces de frustrar una infección microbiana o rechazar un trasplante alógeno de órganos. La

descripción de esta característica se ofrece en una sección posterior, ya que puede entenderse mejor en el contexto de la naturaleza de los antígenos tumorales y de cómo podrían ser reconocidos.

Inestabilidad genómica: potenciador de la malignidad

En la sección previa hemos descrito ocho características que definen la malignidad y las alteraciones genéticas responsables de los atributos fenotípicos de las células cancerosas. ¿Cómo se originan estas mutaciones? Aunque los seres humanos están expuestos a múltiples agentes ambientales que son mutágenos (p. ej., productos químicos, radiaciones, luz solar), los cánceres son resultados relativamente raros de estos encuentros. Esta situación es el resultado de la capacidad de las células normales de reparar el ADN dañado. La importancia de la reparación del ADN para mantener la integridad del genoma queda resaltada en varios trastornos hereditarios en los que los genes que codifican las proteínas que intervienen en la reparación del ADN son defectuosos. *Los individuos nacidos con estos defectos hereditarios en las proteínas de reparación del ADN tienen un riesgo muy elevado de desarrollar cáncer.* Normalmente, la inestabilidad genómica se produce cuando se pierden las dos copias del gen; sin embargo, trabajos recientes sugieren que al menos un subgrupo de estos genes puede promover el cáncer de forma haploinsuficiente. A continuación, se presentan los defectos en los tres tipos de sistemas de reparación del ADN —reparación errónea, por escisión de nucleótidos y por recombinación—. Si bien dichas descripciones se centran en síndromes hereditarios, un aspecto que cabe destacar es que los cánceres esporádicos a menudo presentan mutaciones también en esos genes, que, a su vez, activan la acumulación de mutaciones en otros genes cuya disfunción contribuye a las características del cáncer.

Síndrome de cáncer de colon no polipósico hereditario

La función de los genes de reparación del ADN en la predisposición al cáncer queda claramente ilustrada por el síndrome de carcinoma de colon no polipósico hereditario (CCNPH). Este trastorno, caracterizado por carcinomas familiares del colon que afectan predominantemente al ciego y al colon proximal (v. capítulo 14), se debe a defectos en los genes involucrados en la reparación de los errores de apareamiento del ADN. Cuando se está reparando una cadena de ADN, estos genes actúan como un «corrector ortográfico». Por ejemplo, si existe un apareamiento erróneo de G con T en vez del normal, de A con T, los genes de reparación de los errores de apareamiento corrigen el defecto. Sin estos «correctores», los errores se acumulan en mayor proporción y se produce el denominado fenotipo mutador. Se han observado mutaciones en al menos cuatro genes de reparación de los errores de apareamiento en el CCNPH (v. capítulo 14). Cada individuo afectado hereda una copia defectuosa de uno de los distintos genes de reparación de errores de apareamiento del ADN y adquiere la segunda mutación en las células epiteliales del colon. Por tanto, los genes de reparación del ADN afectan al crecimiento celular solo indirectamente, al permitir mutaciones en otros genes durante el proceso de división celular normal. Uno de los rasgos característicos de los pacientes con defectos de reparación de los errores de apareamiento es la inestabilidad de microsatélites (IMS). Los microsatélites son repeticiones en tándem de uno a seis nucleótidos hallados en el genoma. En personas sanas, la duración de estos microsatélites se mantiene constante. Sin embargo, en pacientes con CCNPH, estos satélites son inestables y aumentan o disminuyen de longitud. Aunque el CCNPH explica solo el 2-4% de todos los cánceres de colon, puede detectarse IMS en alrededor del 15% de los cánceres esporádicos. Entre los genes

reguladores del crecimiento que están mutados en el CCNPH se encuentran aquellos que codifican el receptor TGF- β de tipo II, BAX, y otros oncogenes y genes de supresión tumoral.

Xerodermia pigmentaria

Los pacientes con otro trastorno hereditario, la xerodermia pigmentaria, tienen un riesgo aumentado de desarrollar cánceres en la piel expuesta a la luz ultravioleta (UV) de los rayos solares. La base de este trastorno es una reparación defectuosa del ADN. La luz UV causa entrecruzamientos de residuos de pirimidina, que impiden la replicación normal del ADN defectuoso. Este daño del ADN se repara por los sistemas de reparación de escisión de nucleótidos. En la reparación por escisión de nucleótidos intervienen varias proteínas, y una pérdida hereditaria de cualquiera de ellas puede dar lugar a una xerodermia pigmentaria.

Enfermedades con defectos en la reparación del ADN por recombinación homóloga

Un grupo de trastornos autosómicos recesivos, como el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y la anemia de Fanconi, se caracterizan por hipersensibilidad a otros agentes que dañan el ADN, como radiaciones ionizantes (síndrome de Bloom o ataxia-telangiectasia) o agentes de entrecruzamiento de ADN, como mostaza nitrogenada (anemia de Fanconi). Su fenotipo es complejo e incluye, además de la predisposición al cáncer, manifestaciones como síntomas neuronales (ataxia-telangiectasia), anemia (anemia de Fanconi) y defectos del desarrollo (síndrome de Bloom). El gen mutado en la ataxia-telangiectasia es *ATM*, que codifica una proteína cinasa que es importante tanto para reconocer el daño del ADN causado por la radiación ionizante como para iniciar la activación de la p53.

Las pruebas de la función de los genes de reparación del ADN en el origen del cáncer proceden también del estudio del cáncer de mama hereditario. Las mutaciones en dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*, explican el 50% de los casos de cáncer de mama familiar. Además del cáncer de mama, las mujeres con mutaciones *BRCA1* tienen un riesgo mucho más alto de presentar cánceres epiteliales de ovario, mientras que los hombres tienen un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar cáncer de próstata. Asimismo, las mutaciones en el gen *BRCA2* aumentan el riesgo de cáncer de mama en ambos sexos, además de los de ovario, próstata, páncreas, vías biliares, estómago, melanocitos y linfocitos B. Aunque no se han aclarado plenamente las funciones de estos genes, las células que carecen de ellos sufren roturas cromosómicas y una aneuploidía intensa. En efecto, ambos genes parecen funcionar, al menos en parte, en la recombinación homóloga de la vía de reparación del ADN. Por ejemplo, la *BRCA1* forma un complejo con otras proteínas en la vía de recombinación homóloga y también está relacionada con la vía cinasa de la *ATM*. El *BRCA2* se identificó como uno de varios genes mutados en la anemia de Fanconi y se ha demostrado que la proteína *BRCA2* se une a *RAD51*, una proteína necesaria para la recombinación homóloga. Igual que sucede con otros genes supresores tumorales, las dos copias de *BRCA1* y *BRCA2* deben inactivarse para que se desarrolle un cáncer. Aunque se ha establecido la relación de *BRCA1* y *BRCA2* con los cánceres de mama familiares, estos genes raramente se inactivan en casos esporádicos de cáncer de mama. A este respecto, *BRCA1* y *BRCA2* son diferentes de otros genes supresores tumorales, como *APC* y *TP53*, que están inactivados en los cánceres esporádicos y familiares.

Cáncer como consecuencia de mutaciones inducidas por la inestabilidad genómica regulada: neoplasias linfoides

Un tipo especial de daño del ADN tiene un papel central en la patogénia de los tumores de linfocitos B y T. Como ya hemos

comentado, la inmunidad adaptativa se basa en la capacidad de los linfocitos B y T de diversificar sus genes para receptores antígenicos. En sus primeras fases, los linfocitos B y T expresan un par de productos génicos, *RAG1* y *RAG2*, que son portadores de la recombinación del segmento V(D)J, que permite el ensamblaje de los genes funcionales del receptor para el antígeno. Además, después de encontrarse el antígeno, los linfocitos B maduros expresan una enzima especializada denominada citosina desaminasa inducida por la activación (*AID*, del inglés *activation-induced cytosine deaminase*), que cataliza tanto la recombinación del cambio de clase del gen de inmunoglobulinas como la hipermutación somática. Los errores que se producen durante el ensamblaje y la diversificación del gen del receptor del antígeno son responsables de muchas de las mutaciones que causan neoplasias linfoides, que se describen con más detalle en el capítulo 11.

RESUMEN

La inestabilidad del genoma como potenciador de la malignidad

- Las personas con mutaciones hereditarias en los genes implicados en los sistemas de reparación del ADN tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar un cáncer.
- Los pacientes con síndrome de CCNPH tienen defectos en el sistema de reparación por desacoplamiento, lo que provoca el desarrollo de carcinomas de colon. Los genomas de estos pacientes muestran IMS, caracterizada por modificaciones en la longitud de las secuencias cortas de repeticiones en tándem por todo el genoma.
- Los sujetos con xerodermia pigmentaria presentan un defecto en el sistema de reparación por escisión de nucleótidos y muestran un alto riesgo de aparición de cáncer en la piel expuesta a la luz UV (debido a su incapacidad para reparar los dímeros de pirimidina).
- Los síndromes relacionados con defectos en el sistema de reparación del ADN por recombinación homóloga están formados por un grupo de trastornos —síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, y anemia de Fanconi— que se caracterizan por hipersensibilidad a los agentes que dañan el ADN (p. ej., radiaciones ionizantes). En la reparación del mismo participan los genes *BRCA1* y *BRCA2*, de los que se encuentran mutaciones en los cánceres de mama familiares.
- Las mutaciones que se producen en las células linfoides que expresan productos génicos que inducen la inestabilidad del genoma (*RAG1*, *RAG2* o *AID*) son causas importantes de neoplasias linfoides.

Inflamación protumoral como facilitadora del proceso maligno

Los datos acumulados indican que la inflamación, que se consideraba una respuesta protectora frente a los tumores, también puede, paradójicamente, activar un proceso maligno. Esta respuesta se vería en dos situaciones diferentes:

- *Inflamación crónica persistente en respuesta a infecciones microbianas o en el contexto de una reacción autoinmunitaria.* Un ejemplo sería el aumento de riesgo de cáncer en pacientes afectados por varias enfermedades inflamatorias crónicas del tubo digestivo, como el esófago de Barrett, la colitis

ulcerosa, la gastritis por *H. pylori*, las hepatitis B y C, y la pancreatitis crónica. Igual que sucede con cualquier otra causa de lesión tisular crónica, existe una proliferación compensadora de células en un intento por reparar el daño. Este proceso regenerador se ve facilitado y favorecido por una gran cantidad de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas producidas por las células inmunitarias activadas que se acumulan en esa zona. En esas condiciones, la replicación celular persistente y la disminución de la apoptosis supone un riesgo para las células de adquirir mutaciones en uno o más genes involucrados en la carcinogénesis. Además, algunas células inflamatorias, como los neutrófilos, pueden contribuir a la carcinogénesis mediante la secreción de especies reactivas de oxígeno, que, a su vez, aumentan el daño del ADN de las células que se dividen con rapidez.

- Cuando la inflamación se produce en respuesta a los tumores. Desde hace bastante tiempo los anatomopatólogos saben que los leucocitos infiltran muchos tumores. El grado de inflamación varía, pero prácticamente todos los tumores contienen células de los componentes adaptativo e innato del sistema inmunitario. Según la opinión general, la reacción inflamatoria es protectora, ya que representa un intento del huésped de destruir el tumor y, aunque, de hecho, ese podría muy bien ser el propósito de la reacción inflamatoria, esas células pueden ejercer actividad protumoral al producir factores de crecimiento y causar más daño en el ADN, como se ha descrito antes.

Sea cual sea el mecanismo concreto, la relación entre inflamación y cáncer tiene implicaciones prácticas. Por ejemplo, la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), que da lugar a la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (v. capítulo 2), está inducida por estímulos inflamatorios y aumenta en cánceres de colon y otros tumores. El uso de inhibidores de la COX-2 para la prevención y el tratamiento del cáncer es un área de investigación de gran actividad.

Podemos extraer algunas conclusiones clínicas importantes a partir de todos los principios que hemos presentado hasta aquí sobre las características del cáncer. Estas nos brindan un plano

que seguir para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer (fig. 5-29).

Carcinogénesis en varias etapas y progresión del cáncer

Como ya hemos comentado, para que se desarrolle un proceso maligno es preciso que se produzcan varias anomalías fundamentales, de lo que se deduce que *cada cáncer debe ser consecuencia de la acumulación de varias mutaciones*. El estudio del carcinoma de colon constituye un ejemplo espectacular del incremento de adquisición del fenotipo maligno. Se cree que las lesiones del carcinoma de colon evolucionan a través de una serie de estadios morfológicos identificables: hiperplasia epitelial de colon, seguida de la formación de unos adenomas que aumentan progresivamente de tamaño y que, finalmente, experimentan una transformación maligna (v. capítulo 14). En la figura 5-30 se muestra el correlato molecular propuesto para esta secuencia de adenoma-carcinoma. Según este esquema, primero ocurre la inactivación del gen supresor tumoral APC, a continuación tiene lugar la activación del gen RAS y, finalmente, se produce la pérdida de un gen supresor tumoral en 18q y de TP53. La secuencia temporal exacta de las mutaciones puede variar en los diferentes tumores.

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER: AGENTES CARCINÓGENOS

El daño genético se encuentra en la base de la carcinogénesis. ¿Qué agentes extrínsecos causan este daño? Pueden identificarse tres clases de carcinógenos: 1) productos químicos; 2) energía radiante, y 3) microbianos. Los productos químicos y las radiaciones son causas documentadas de cáncer en los seres humanos; por su parte, los virus oncogénos intervienen en la patogénesis de los tumores en varios modelos animales y al menos en algunos tumores humanos. En la siguiente descripción

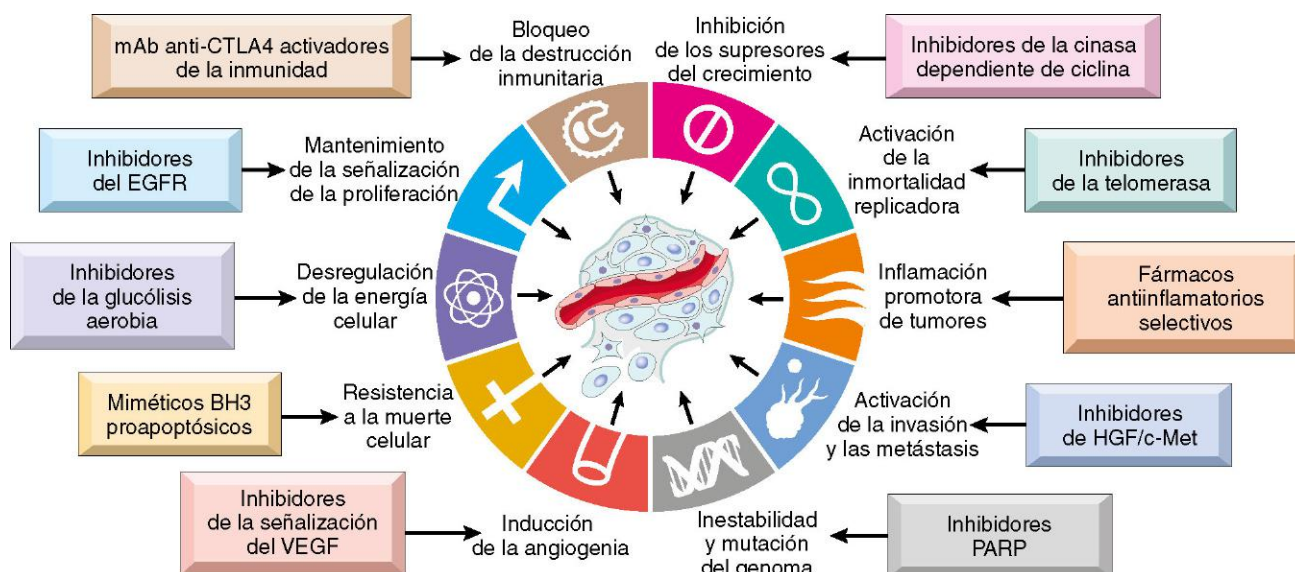


Figura 5-29 Tratamiento dirigido según las características distintivas del cáncer. EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

(Tomado de Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646, 2011.)

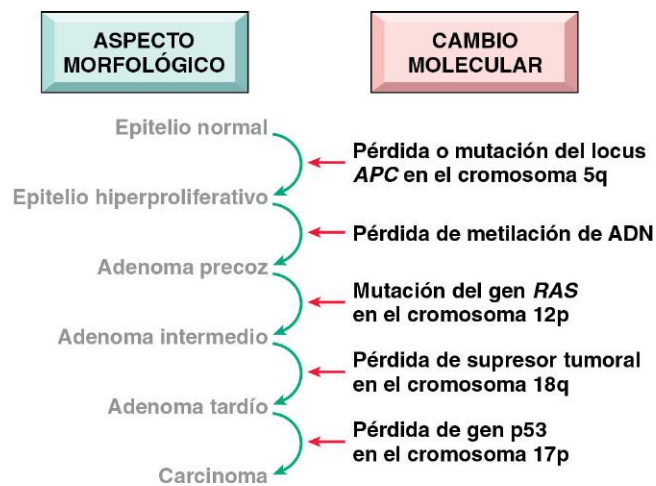


Figura 5-30 Modelo molecular de la evolución de los cánceres colorectales a través de la secuencia adenoma-carcinoma. (Datos tomados de los estudios de Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model of colorectal carcinogenesis. Cell 61:759, 1990.)

se considera cada agente por separado, pero es importante señalar que varios pueden actuar juntos o secuencialmente para producir las múltiples anomalías genéticas características de las células neoplásicas.

Carcinógenos químicos

Hace más de 200 años, sir Percival Pott, cirujano de Londres, atribuyó correctamente el cáncer de piel escrotal de desho-llinadores a la exposición crónica al hollín. A partir de esta observación, el Danish Chimney Sweeps Guild dictaminó que sus miembros deberían bañarse cada día. Desde entonces, ninguna medida de salud pública ha conseguido tanto en el control de una forma de cáncer. Posteriormente, se ha demostrado que centenares de productos químicos son carcinógenos en animales.

En la **tabla 5-4** se ofrecen un listado de varios de los principales agentes y breves comentarios sobre algunos de ellos.

Agentes de acción directa

Los agentes de acción directa no requieren la conversión metabólica para ser carcinógenos. Son, en general, carcinógenos débiles, pero son importantes porque algunos de ellos son antineoplásicos (p. ej., alquilantes) que han curado, controlado o retrasado con éxito la recidiva de algunos tipos de cáncer (p. ej., linfoma de Hodgkin) solo para provocar, más tarde, una segunda forma de cáncer, normalmente leucemia. Esta situación es aún más trágica cuando inicialmente se han usado en el tratamiento de trastornos no neoplásicos, como la artritis reumatoide o la granulomatosis de Wegener. El riesgo de cáncer inducido es bajo, pero su existencia obliga a utilizar estos agentes con criterio.

Agentes de acción indirecta

La denominación *agente de acción indirecta* hace referencia a productos químicos que requieren la conversión metabólica a un *carcinógeno final*. Algunos de los carcinógenos químicos indirectos más potentes, los hidrocarburos policíclicos, se encuentran en combustibles fósiles. Por ejemplo,

Tabla 5-4 Principales carcinógenos químicos

Carcinógenos de acción directa
Alquilantes
β-propiolactona Dimetilo sulfato Diepoxibutano Antineoplásicos (ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas, etc.)
Acilantes
1-acetil-imidazol Cloruro de dimetilcarbamil
Procarcinógenos que requieren activación metabólica
Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos
Benz(a)antraceno Benzol(a)pireno Dibenz(a,h)antraceno 3-metilcolantreno 7,12-dimetilbenz(a)antraceno
Aminas aromáticas, amidas, colorantes azoicos
2-naftilamina (β-naftilamina) Bencidina 2-acetilaminofluoreno Dimetilaminoazobenceno (amarillo de mantequilla)
Plantas naturales y productos microbianos
Aflatoxina B ₁ Griseofulvina Cicasina Safrol Nueces de betel
Otros
Nitrosamina y amidas Cloruro de vinilo, níquel, cromo Insecticidas, fungicidas Bifenilos policlorados

de la combustión a alta temperatura del tabaco se forman benzo[a]pireno y otros carcinógenos. *Estos productos están implicados en las causas del cáncer de pulmón en fumadores.* Los hidrocarburos policíclicos también son producidos por grasas animales durante el proceso de asar carnes, y se encuentran en carnes y pescado ahumados. Los principales productos activos de muchos hidrocarburos son epóxidos, que forman aductos covalentes (productos de la adición) con moléculas en la célula, principalmente ADN, pero también con ARN y proteínas.

Las aminas aromáticas y los colorantes azoicos son otra clase de carcinógenos de acción indirecta. Antes de identificar su carcinogenicidad, la β-naftilamina era la responsable de una incidencia 50 veces mayor de cánceres vesicales en trabajadores expuestos a los colorantes de anilina e industrias del caucho. En la **tabla 5-2** se enumeran otros carcinógenos de uso profesional. Debido a que los carcinógenos de acción indirecta requieren la activación metabólica para su conversión a agentes que dañan el ADN, el interés se ha centrado en las vías enzimáticas involucradas, como las monooxigenasas dependientes del citocromo P-450. Los genes que codifican estas enzimas son polimorfos y la actividad enzimática varía entre diferentes individuos. Se piensa que la susceptibilidad a la carcinogenia química depende, al menos en parte, de la

forma alélica específica de la enzima heredada. Por tanto, en el futuro podría ser posible evaluar el riesgo de cáncer en un individuo concreto por análisis genético de estos polimorfismos enzimáticos.

Deben mencionarse brevemente otros agentes. La aflatoxina B₁ tiene interés porque es un agente sintetizado por algunas cepas de *Aspergillus*, un hongo que crece en grano y nueces mal almacenados. Existe una clara correlación entre el nivel dietético de este contaminante alimentario y la incidencia de carcinoma hepatocelular en algunas zonas de África y Extremo Oriente. Además, el cloruro de vinilo, el arsénico, el níquel, el cromo, insecticidas, fungicidas y bifenilos policlorados son carcinógenos potenciales en el lugar de trabajo y en el hogar. Por último, los nitritos utilizados como conservantes alimentarios han causado problemas, dado que producen la nitrosilación de aminas contenidas en el alimento. Se sospecha que las nitrosaminas así formadas son carcinógenas.

Mecanismos de acción de los carcinógenos químicos

Debido a que la transformación maligna es secundaria a mutaciones, no debería sorprender que la mayoría de carcinógenos químicos sean mutágenos. En efecto, todos los carcinógenos directos y finales contienen grupos electrófilos muy reactivos que forman aductos químicos con ADN, y también con proteínas y ARN. Aunque cualquier gen puede ser el objetivo de los carcinógenos químicos, los oncogenes y los genes supresores tumorales comúnmente mutados, como *RAS* y *TP53*, son objetivos importantes de los carcinógenos químicos. En efecto, carcinógenos químicos específicos, como la aflatoxina B₁, producen mutaciones características en el gen *TP53*, de forma que la detección de la «mutación característica» en el gen *TP53* establece que la aflatoxina es el agente causal. Estas asociaciones son herramientas útiles en estudios epidemiológicos de carcinogénesis química.

La carcinogenicidad de algunos productos químicos aumenta con la administración posterior de *promotores* (p. ej., ésteres de forbol, hormonas, fenoles y determinados fármacos) que, por sí mismos, no son tumorígenos. Para que el promotor sea efectivo, la exposición repetida o sostenida al mismo debe seguir a la aplicación del producto químico mutágeno o iniciador. La secuencia de iniciación-promoción de la carcinogénesis química plantea una importante pregunta: dado que los promotores no son mutágenos, ¿cómo contribuyen a la oncogénesis? Aunque los efectos de los promotores tumorales son pleótipos, la inducción de la proliferación celular es una condición sine qua non de la promoción tumoral. Parece que mientras la aplicación de un iniciador puede causar la activación mutacional de un oncogén como el *RAS*, la aplicación posterior de promotores lleva a la expansión clonal de las células iniciadas (mutadas). Forzado a proliferar, el clon iniciado de células acumula otras mutaciones y, finalmente, desarrolla un tumor maligno. En efecto, el concepto de que la proliferación celular sostenida aumenta el riesgo de mutagenia, y de ahí la transformación neoplásica, también es aplicable a la carcinogénesis humana. Por ejemplo, la hiperplasia patológica del endometrio (v. capítulo 18) y la actividad regenerativa aumentada que acompaña a la lesión crónica de los hepatocitos se asocian al desarrollo de cáncer en estos órganos. De no ser por los mecanismos de reparación del ADN antes descritos, la incidencia de cánceres inducidos químicamente con toda probabilidad sería mucho más alta. Como se ha indicado anteriormente, los raros trastornos hereditarios de reparación del ADN, como la xerodermia pigmentaria, se asocian a un riesgo aumentado de cánceres inducidos por luz UV y determinados productos químicos.

RESUMEN

Carcinógenos químicos

- Los carcinógenos químicos poseen grupos electrófilos altamente reactivos que lesionan directamente el ADN, causan mutaciones y producen, finalmente, la aparición de cáncer.
- Mientras los agentes de acción directa no precisan de conversión metabólica para volverse carcinógenos, los agentes de acción indirecta no son activos hasta que se convierten, por vías metabólicas endógenas, en un producto carcinógeno final. Por tanto, los polimorfismos de enzimas endógenas (citocromo P-450) influyen sobre la carcinogénesis.
- Tras la exposición de una célula a un mutágeno o a un iniciador, la génesis tumoral puede potenciarse mediante la exposición a promotores (que estimulan la proliferación de las células mutadas).
- Son ejemplos de carcinógenos humanos los agentes de acción directa (p. ej., alquilantes usados en quimioterapia), los agentes de acción indirecta (p. ej., benzopireno, colorantes azoicos y aflatoxina), y los agentes/promotores causantes de hiperplasias patológicas del endometrio o de actividad regeneradora en el hígado.

Carcinogénesis por radiación

La radiación de cualquier origen (rayos UV de la luz solar, rayos X, fisión nuclear, radionúclidos) es un carcinógeno establecido. Los mineros no protegidos que trabajan con elementos radiactivos tienen una incidencia 10 veces mayor de sufrir cáncer de pulmón. El estudio de seguimiento de los supervivientes de las bombas atómicas lanzadas en Hiroshima y Nagasaki reveló una incidencia notablemente aumentada de leucemia —principalmente de leucemias mieloides—, tras un período latente medio de unos 7 años, además de una mayor tasa de mortalidad por carcinoma de tiroides, mama, colon y pulmón. El accidente nuclear de Chernóbil, en la antigua Unión Soviética, sigue pasando factura en forma de una alta incidencia de cáncer en las áreas circundantes. Más recientemente, se teme que la liberación de radiación de una planta de energía nuclear en Japón dañada por un terremoto y un tsunami dé lugar a un aumento significativo de la incidencia del cáncer en las áreas geográficas próximas.

La radioterapia de cabeza y cuello puede provocar cánceres papilares de tiroides años después. Las propiedades oncogénicas de la radiación ionizante están relacionadas con sus efectos mutágenos; causa rotura cromosómica, translocaciones y, con menor frecuencia, mutaciones puntuales. Biológicamente, las roturas de las dobles cadenas de ADN parecen ser la forma más importante de daño del ADN causado por radiación.

El efecto oncogénico de los rayos UV merece especial mención, porque resalta la importancia de la reparación del ADN en la oncogénesis. La radiación UV natural derivada del sol puede causar cánceres de piel (melanomas, carcinomas epidermoides y carcinomas basocelulares). Las personas de piel blanca que viven en lugares como Australia y Nueva Zelanda y están expuestas a más luz solar son las que tienen el mayor riesgo. Los cánceres cutáneos distintos del melanoma se asocian a la exposición acumulada total a la radiación UV, mientras que los melanomas se relacionan con una exposición

intensa intermitente —como sucede al tomar el sol—. La luz UV tiene varios efectos biológicos en las células. Especialmente importante para la carcinogenia es la capacidad de dañar el ADN por formación de dímeros de pirimidina. Este tipo de daño del ADN se repara por la vía de reparación de la escisión de nucleótidos. Con la exposición extensa a la luz UV, los sistemas de reparación pueden estar desbordados, por lo que es posible que se produzca un cáncer de piel. Como se ha descrito antes, los pacientes con la enfermedad hereditaria *xeroderma pigmentaria* tienen un defecto en la vía de reparación de la escisión de nucleótidos. Como era de esperar, existe una predisposición claramente aumentada a sufrir cáncer de piel en esta enfermedad.

RESUMEN

Carcinogenia por radiación

- Las radiaciones ionizantes causan roturas de cromosomas, translocaciones y, con menor frecuencia, mutaciones puntuales; en definitiva, lesiones genéticas y carcinogenia.
- Los rayos UV inducen la formación de dímeros de pirimidina en el interior del ADN, lo que causa mutaciones. En consecuencia, los rayos UV provocan la aparición de carcinomas epidermoides y melanomas en la piel.

Oncogenia vírica y microbiana

Se ha demostrado que muchos virus ADN y ARN son oncógenos en animales tan dispares como ranas y primates. Sin embargo, y a pesar de un examen intenso, solo unos pocos virus se han relacionado con el cáncer humano. Nuestra descripción se centra en los virus oncógenos humanos. Asimismo, se hablará del rol emergente de la bacteria *H. pylori* en el cáncer gástrico.

Virus ARN oncógenos

El estudio de los retrovirus oncógenos en animales ha dado espectaculares conocimientos a la base genética del cáncer. Sin embargo, el virus linfótrofo humano de linfocitos T de tipo 1 (HTLV-1) es el único retrovirus que se ha demostrado que causa cáncer en el ser humano. Se asocia a una forma de leucemia/linfoma de linfocitos T que es endémica en ciertas zonas de Japón y del Caribe, pero se encuentra esporádicamente en otros lugares, incluido EE. UU. De forma similar al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el HTLV-1 tiene tropismo por los linfocitos T CD4+, subgrupo de linfocitos T que es el principal objetivo de la transformación neoplásica. La infección humana requiere la transmisión de linfocitos T infectados a través de relaciones sexuales, hemoderivados o lactancia materna. Se desarrolla una leucemia en el 3-5% de los individuos infectados después de un largo período latente de 20 a 50 años.

No hay duda de que es necesario que se produzca una infección por HTLV-1 de los linfocitos T para la leucemogenia, aunque no está claro el mecanismo molecular de la transformación. El genoma del HTLV-1 no contiene ningún *oncogén vírico* y, a diferencia de algunos retrovirus animales, no se ha descubierto ningún lugar de integración constante próximo a un oncogén celular. De hecho, el largo período de latencia entre la infección inicial y el desarrollo de enfermedad sugiere un proceso que tiene lugar en múltiples fases, durante el que se acumulan mutaciones oncógenas.

El genoma del HTLV-1 contiene, además de los genes retrovíricos habituales, una región única llamada *pX*. Esta región codifica varios genes, como el llamado *TAX*. Se ha observado que la proteína *TAX* es necesaria y suficiente para la transformación celular. Al interaccionar con varios factores de transcripción, como NF- κ B, la proteína *TAX* puede transactivar la expresión de genes que codifican citocinas, receptores de citocinas y moléculas coestimuladoras. Esta expresión génica inadecuada produce bucles de señalización autocrina y una activación aumentada de las cascadas de señalización promitóticas. Además, la *TAX* puede dirigir la progresión del ciclo celular al unirse directamente a las ciclinas y activarlas, y es posible que reprima la función de varios genes supresores tumorales que controlan el ciclo celular, como *CDKN2A/p16* y *TP53*. A partir de estas y otras observaciones ha aparecido el siguiente escenario (fig. 5-31): el gen *TAX* activa varios genes de citocinas y sus receptores (interleucinas [IL]-2 e IL-2R, IL-15 e IL-15R), estableciendo un sistema autocrino que induce la proliferación de linfocitos T. De estas citocinas, la IL-15 parece ser más importante, pero aún queda mucho por definir. Además, se activa una vía paracrina paralela por la producción aumentada de factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos, que estimulan macrófagos próximos para producir otros mitógenos de los linfocitos T. Inicialmente, la proliferación de estos es policlonal porque el virus infecta muchas células, pero, debido a la inactivación de genes supresores tumorales como *TP53* por *TAX*, los linfocitos T proliferantes tienen un mayor riesgo de presentar acontecimientos transformantes secundarios (mutaciones), que, en última instancia, producen un crecimiento excesivo monoclonal de una población neoplásica de linfocitos T.

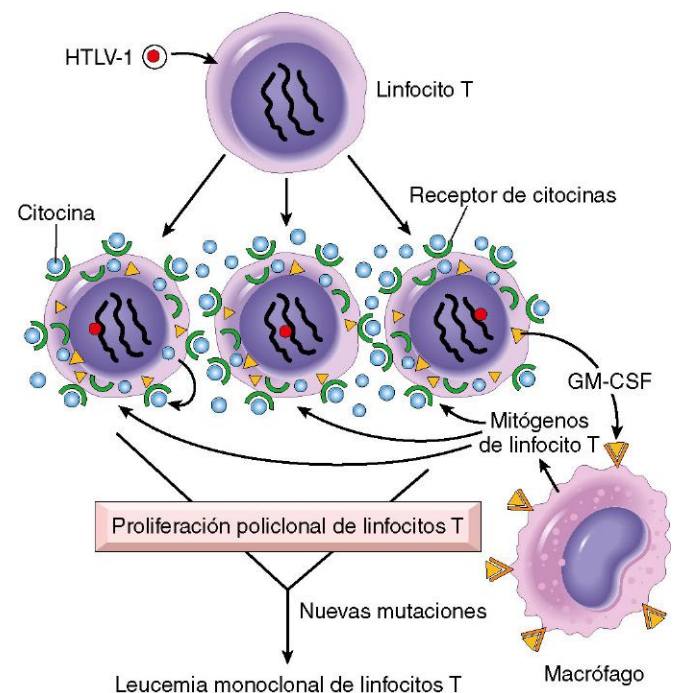


Figura 5-31 Patogénesis de la leucemia/linfoma de linfocitos T inducido por virus linfótrofo humano de linfocitos T (HTLV-1). El HTLV-1 infecta muchos linfocitos T e inicialmente causa una proliferación policlonal por vías autocrinas y paracrinas activadas por el gen *TAX*. Simultáneamente, la proteína *TAX* neutraliza las señales inhibitoras de crecimiento al afectar los genes *TP53* y *CDKN2A/p16*. Al final, se produce una leucemia/linfoma monoclonal de linfocitos T cuando un linfocito T proliferante sufre mutaciones adicionales.

RESUMEN

Virus de ARN oncógenos

- El HTLV-I causa una leucemia de linfocitos T que es endémica en Japón y el Caribe.
- El genoma del HTLV-I codifica una proteína vírica TAX, que en los linfocitos T infectados «activa» genes para citocinas y sus receptores. De este modo, aparecen unos ciclos de señales autocrinas y paracrinas que estimulan la proliferación de linfocitos T. Aunque en un principio esta es policlonal, los linfocitos T en proliferación muestran un aumento del riesgo de mutaciones secundarias que provoca la aparición de una leucemia monoclonal.

Virus ADN oncógenos

Igual que sucede con los virus ARN, se han identificado varios virus ADN oncógenos que pueden causar tumores en animales. Tienen un interés especial cuatro virus ADN – VPH, VEB, virus del herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK, también llamado virus herpes humano 8) y VHB – porque están claramente asociados al cáncer humano. El VHSK y el sarcoma de Kaposi se han abordado en el capítulo 4; los otros se describen a continuación.

Virus del papiloma humano

Se han identificado muchísimos tipos genéticamente diferentes del VPH. Algunos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) causan papilomas escamosos benignos (verrugas) en el hombre (v. capítulos 18 y 21). Las verrugas genitales tienen un potencial maligno bajo y también se asocian a VPH de bajo riesgo, predominantemente VPH-6 y VPH-11. Por el contrario, los VPH de alto riesgo (p. ej., los tipos 16 y 18) causan varios cánceres, en particular el carcinoma epidermoide de cuello uterino y de la región anogenital. Además, al menos el 20% de los cánceres orofaríngeos, en particular los que se originan en las amígdalas, se asocian a VPH.

El potencial oncogénico del VPH puede relacionarse con productos de dos genes víricos precoces, E6 y E7. Juntos, interaccionan con diversas proteínas reguladoras del crecimiento codificadas por protooncogenes y genes supresores tumorales. La proteína E7 se une a la proteína del retinoblastoma y desplaza los factores de transcripción E2F normalmente secuestrados por Rb, lo que favorece la progresión a través del ciclo celular. Cabe destacar que la proteína E7 de los tipos de VPH de alto riesgo tiene una mayor afinidad por Rb que E7 de tipos de VPH de bajo riesgo. La E7 también inactiva las CDKI CDKN1A/p21 y CDKN1B/p27. La proteína E6 muestra unos efectos complementarios. Se une y media en la degradación de p53. Por analogía con E7, la proteína E6 de los tipos de VPH de alto riesgo muestra una mayor afinidad para p53 que la proteína E6 de los tipos de VPH de bajo riesgo. Asimismo, cabe llamar la atención sobre el hecho de que, mientras en las verrugas benignas el genoma de VPH se mantiene en una forma episómica no integrada, en los cánceres su genoma se encuentra integrado aleatoriamente en el genoma del huésped. La integración interrumpe el ADN vírico, lo que produce una hiperexpresión de las oncoproteínas E6 y E7. Además, las células en las que el genoma vírico se ha integrado muestran una inestabilidad genómica significativamente mayor.

En resumen, la infección por tipos de VPH de alto riesgo simula la pérdida de genes supresores tumorales, activa las ciclinas, inhibe la apoptosis y combate la senescencia celular. Por tanto, es evidente que muchos de los caracteres del cáncer explicados antes están controlados por proteínas del VPH. Sin embargo, la infección por este virus no es, por sí misma, suficiente para que se produzca la carcinogénesis. Por ejemplo, cuando se transfectan queratinocitos humanos con ADN de los tipos 16, 18

o 31 del VPH *in vitro*, se immortalizan, pero no forman tumores en animales experimentales. La cotransfección con un gen RAS mutado da lugar a una transformación maligna completa. Estos datos sugieren claramente que el VPH, con toda probabilidad, actúa junto con otros factores ambientales (v. capítulo 18). Sin embargo, la primacía de la infección por VPH en la etiología del cáncer de cuello del útero está avalada por la protección casi completa de este cáncer con vacunas anti-VPH.

Virus de Epstein-Barr

El VEB fue el primer virus relacionado con un tumor humano, el linfoma de Burkitt. Sin embargo, en los últimos 40 años se ha detectado la presencia del VEB en células de tumores sorprendentemente variados, como los linfomas de linfocitos B en pacientes con inmunidad defectuosa de linfocitos T (p. ej., en los infectados por el VIH), en un subgrupo de linfomas de Hodgkin, en el carcinoma nasofaríngeo, en un subgrupo de linfomas de linfocitos T, en carcinomas gástricos, en linfomas de linfocitos citolíticos naturales (células NK, del inglés *natural killer*) e incluso, en algunos casos aislados, en sarcomas, principalmente en pacientes inmunodeprimidos.

El linfoma de Burkitt es endémico en algunas partes de África y esporádico en el resto del mundo. En las áreas endémicas, las células tumorales de prácticamente todos los pacientes afectados son portadoras del genoma del VEB. Las bases moleculares de las proliferaciones de linfocitos B inducidas por el VEB son complejas. Este virus utiliza el receptor CD21 del complemento para unirse a los linfocitos B e infectarlos. *In vitro*, esta infección provoca la proliferación policlonal de los linfocitos B y la aparición de líneas celulares linfoblásticas B. Uno de los genes codificados por el VEB, *LMP1* (proteína 1 de membrana latente), actúa como un oncogén y su expresión en los ratones transgénicos induce la aparición de linfomas de linfocitos B. La proteína *LMP1* favorece la proliferación de los linfocitos B al activar las vías de señalización, como NF- κ B y JAK/STAT, que simulan la activación de los linfocitos B por la molécula de superficie CD40 de estas células. Simultáneamente, la *LMP1* previene la apoptosis al activar la proteína BCL2. Por tanto, el virus «toma prestada» una vía de activación normal de los linfocitos B para promover su propia replicación al expandir la reserva de células sensibles a la infección. Otra proteína que codifica el VEB, la EBNA2, transactiva varios genes del huésped, incluida la ciclina D y la familia de protooncogenes *src*. Además, el genoma del VEB contiene una citocina vírica, vIL-10, que fue pirateada a partir del genoma del huésped. Esta citocina vírica puede impedir que macrófagos y monocitos activen los linfocitos T y maten a las células infectadas por el virus.

La proliferación de los linfocitos B policlonales dirigida por el VEB se controla con facilidad en personas con un sistema inmunitario normal, y el paciente se mantiene asintomático o presenta un episodio autolimitado de mononucleosis infecciosa (v. capítulo 11). La evasión del sistema inmunitario parece ser un paso clave en la oncogénesis relacionada con el VEB. En las regiones del mundo en las que el linfoma de Burkitt es endémico, el paludismo concomitante (endémico) (u otras infecciones) deteriora la competencia inmunitaria y permite la proliferación constante de los linfocitos B. Es interesante que, aunque el *LMP1* sea el oncogén principal transformador del genoma del VEB, no se expresa en el linfoma de Burkitt asociado a este virus, quizá porque es también uno de los principales antígenos víricos que reconoce el sistema inmunitario, que, por otra parte, mantiene controladas las células infectadas que expresan antígenos víricos como *LMP-1*. Las células linfomatosas emergen solo cuando las translocaciones activan el oncogén *MYC*, una característica constante de este tumor. Su producto *MYC* puede sustituir a la señalización *LMP1* y permite que las células tumorales regulen negativamente la *LMP1*, al mismo tiempo que evitan el sistema

inmunitario. Resulta interesante el hecho de que, en las áreas no endémicas, el 80% de los tumores sean negativos para el VEB, pero que prácticamente todos los tumores posean translocaciones *MYC*. Esto indica que, aunque los linfomas de Burkitt no africanos son desencadenados por mecanismos distintos del VEB, esos cánceres se desarrollan por vías similares.

En pacientes con función deficitaria de los linfocitos T, incluidos los infectados por el VIH y los receptores de un trasplante de órganos, los linfocitos B infectados por el VEB entran en un proceso de expansión policlonal que da lugar a células de tipo linfoblástico. Al contrario de lo que sucede en el linfoma de Burkitt, los linfoblastos B de los pacientes inmunodeprimidos expresan antígenos víricos como LMP-1, que son reconocidos por los linfocitos T. Estas proliferaciones potencialmente letales pueden atenuarse si se restaura la inmunidad de los linfocitos T, como sucedería al retirar los fármacos inmunosupresores en los receptores del trasplante.

El carcinoma nasofaríngeo es endémico en el sur de China y en otros lugares, y en todos los tumores se detecta el genoma del VEB. Las células del carcinoma expresan la proteína LMP-1 que, como en los linfocitos B, activa la vía NF- κ B. Además, induce la expresión de factores proangiogénicos, como el VEGF, el FGF-2, la MMP-9 y la COX-2, que pueden contribuir a la oncogenia. Se desconoce qué concentración de VEB entra en las células epiteliales, ya que no expresan la proteína CD21, la cual sirve como receptor para el VEB en los linfocitos B.

RESUMEN

Virus ADN oncógenos

- El VPH se asocia a verrugas benignas y a cáncer de cuello uterino.
- La oncogenia del VPH está relacionada con la expresión de dos oncoproteínas víricas, E6 y E7, que se unen a Rb y p53, respectivamente, y neutralizan sus funciones.
- E6 y E7 de las cepas de VPH de alto riesgo (que dan lugar a cánceres) tienen una afinidad mayor por sus objetivos que las proteínas E6 y E7 procedentes de cepas de VPH de bajo riesgo (que provocan verrugas benignas).
- El VEB está implicado en la patogenia de los linfomas de Burkitt, en linfomas en pacientes inmunodeprimidos (con infección por el VIH o receptores de trasplantes de órganos), en algunas formas de linfoma de Hodgkin, en tumores de linfocitos T y de linfocitos citolíticos naturales poco frecuentes, en el carcinoma nasofaríngeo, en un subgrupo de carcinomas gástricos y, en casos aislados, en sarcomas.
- Ciertos productos genéticos del VEB contribuyen a la oncogenia mediante la estimulación de la proliferación de linfocitos B normales. Una alteración simultánea de la competencia inmunitaria permite que se produzca una proliferación sostenida de linfocitos B y, al final, el desarrollo de un linfoma con aparición de mutaciones adicionales, como t(8;14), lo que produce la activación del gen *MYC*.

Virus de la hepatitis B y C

Existen evidencias epidemiológicas demostradas que relacionan la infección crónica por el VHB y el virus de la hepatitis C (VHC) con el carcinoma hepatocelular (v. capítulo 15). Se estima que a escala mundial el 70-85% de los carcinomas hepatocelulares son debidos a infección por VHB o VHC. Sin embargo, no se conoce aún del todo el modo de acción de estos virus en la génesis tumoral. Los genomas de VHB y VHC no codifican ninguna

oncoproteína vírica; aunque el ADN del VHB está integrado en el genoma humano, en las células hepáticas no se observa un patrón constante de integración. De hecho, los efectos oncogénicos de VHB y VHC son multifactoriales, pero, al parecer, el efecto dominante es una inflamación crónica con muerte de los hepatocitos (mediada inmunológicamente), causante de regeneración y lesión del genoma. Si bien por regla general el sistema inmunitario ejerce una función más bien protectora, recientes investigaciones han demostrado que en el ámbito de la inflamación crónica no resuelta (como en la hepatitis vírica o en la gastritis crónica causada por *H. pylori* (v. más adelante), la respuesta inmunitaria puede ser inadaptada y favorecer la génesis tumoral.

Como ocurre con cualquier otra causa de lesión hepatocelular, la infección vírica crónica provoca una proliferación compensadora de hepatocitos. Este proceso regenerativo es favorecido por numerosos factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas producidas por células inmunitarias activadas que favorecen la supervivencia celular, el remodelado de los tejidos y la angiogenia. Las células inmunitarias activadas también producen otros mediadores, como especies reactivas de oxígeno (que son genotóxicas y mutágenas). Al parecer, un paso molecular clave es la activación en los hepatocitos de la vía NF- κ B, causada por mediadores derivados de células inmunitarias activadas. La activación de la vía NF- κ B en el interior de los hepatocitos bloquea la apoptosis, permite que los hepatocitos en división presenten estrés genotóxico y que acumulen mutaciones. Aunque este es, al parecer, el mecanismo dominante en la patogenia del carcinoma hepatocelular inducido por virus, tanto el VHB como el VHC también contienen en sus genomas unas proteínas que quizá favorezcan directamente la aparición del cáncer. El genoma del VHB contiene un gen conocido como *HBx*, y los ratones transgénicos respecto a este gen desarrollan cánceres hepatocelulares. *HBx* puede activar, directa o indirectamente, diversos factores de transcripción y diversas vías de transducción de señales. Además, la integración vírica causa relocalaciones secundarias de cromosomas, incluidas delecciones múltiples que, en ocasiones, albergan genes supresores tumorales desconocidos.

Aunque no parece ser un virus de ADN, el VHC también está muy relacionado con la patogenia del cáncer hepático. Los mecanismos moleculares usados por el VHC están menos definidos que los empleados por el VHB. Además de la lesión crónica de las células hepáticas y de su regeneración compensadora, los componentes del genoma del VHC (p. ej., proteína *core* del VHC) pueden también tener un efecto directo sobre la génesis tumoral, posiblemente activando diversas vías de transducción de la señal que favorecen el crecimiento.

RESUMEN

Virus de la hepatitis B y C

- A escala mundial, el 70-85% de los carcinomas hepatocelulares son debidos a infección por VHB o VHC.
- Aunque los efectos oncogénicos de VHB y VHC son multifactoriales, al parecer el efecto dominante es una inflamación crónica mediada inmunológicamente, así como una lesión hepatocelular, la estimulación de la proliferación de hepatocitos y la producción de especies de oxígeno reactivo capaces de lesionar el ADN.
- La proteína *HBx* del VHB y la proteína *core* de VHC pueden activar diversas vías de transducción de la señal que también contribuyen a la carcinogenia.

Helicobacter pylori

Aunque primero se incriminó como causa de úlceras pépticas, actualmente *H. pylori* ha adquirido el dudoso honor de ser la primera bacteria clasificada como carcinógena. De hecho, la infección por *H. pylori* está implicada en la génesis de adenocarcinomas y linfomas gástricos.

El escenario para la aparición de adenocarcinoma gástrico es similar al del cáncer hepático inducido por el VHB y el VHC. Implica un aumento de la proliferación de células epiteliales en un contexto general de inflamación crónica. Al igual que en la hepatitis vírica, el medio inflamatorio contiene numerosos agentes genotóxicos, como especies reactivas del oxígeno. La secuencia de los cambios histopatológicos consiste en el desarrollo inicial de una inflamación/gastritis crónica, seguida de atrofia gástrica, metaplasia intestinal de las células de revestimiento, displasia y cáncer. Esta secuencia tarda décadas en completarse y ocurre en tan solo el 3% de los pacientes infectados. Lo mismo que el VHB y el VHC, el genoma de *H. pylori* también contiene genes implicados directamente en la oncogenia. Se ha demostrado que las cepas asociadas al adenocarcinoma gástrico contienen un «islote de patogenicidad» con un gen *A* asociado a citotoxina (gen *CagA*). Aunque *H. pylori* no es invasivo, el gen *CagA* es inyectado en las células epiteliales gástricas, donde ejerce diversos efectos, como la iniciación de una cascada de señales que simula una estimulación no regulada del factor de crecimiento.

Como hemos mencionado con anterioridad, *H. pylori* también se asocia a un aumento del riesgo del desarrollo de linfomas gástricos. Estos linfomas se originan en los linfocitos B y como los linfocitos B transformados crecen en un patrón que se parece al del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*) normal, también se han denominado linfomas MALT (v. capítulo 11). Aunque su patogenia molecular no se conoce del todo, al parecer implica factores de *H. pylori* específicos de la cepa, pero también factores genéticos del huésped, como polimorfismos en los promotores de citocinas inflamatorias (IL-1 β y TNF). Se cree que la infección por *H. pylori* provoca la formación de linfocitos T reactivos, lo que a su vez causa proliferaciones policlonales de linfocitos B. Con el tiempo, los linfocitos B en proliferación generan un tumor monoclonal, quizá como resultado de la acumulación de mutaciones en los genes reguladores del crecimiento. De acuerdo con esto, la erradicación precoz de *H. pylori* elimina estímulos antigénicos para los linfocitos T y, por tanto, consigue «curar» el linfoma.

RESUMEN

Helicobacter pylori

- La infección por *H. pylori* ha sido implicada en la aparición tanto de adenocarcinoma gástrico como de linfoma MALT.
- El mecanismo de aparición de cánceres gástricos debidos a la infección por *H. pylori* es multifactorial, con inflamación crónica mediada inmunológicamente, estimulación de la proliferación de células gástricas y producción de especies de oxígeno reactivo que lesionan el ADN. Los genes de patogenicidad de *H. pylori* (p. ej., *CagA*) pueden también contribuir estimulando vías de factor de crecimiento.
- Se cree que la infección por *H. pylori* causa proliferaciones policlonales de linfocitos B y que, como consecuencia de la acumulación de mutaciones, al final aparece un tumor monoclonal (linfoma MALT).

DEFENSA DEL HUÉSPED CONTRA LOS TUMORES: INMUNIDAD TUMORAL

La idea de que los tumores no son totalmente «propios» fue concebida por Ehrlich, quien propuso que la identificación mediada por el sistema inmunitario de células tumorales autólogas puede ser un «mecanismo positivo» capaz de eliminar células transformadas. Posteriormente, Lewis Thomas y Macfarlane Burnet formalizaron este concepto al acuñar el término *vigilancia inmunitaria* para referirse al reconocimiento y a la destrucción de las células tumorales de reciente aparición, que son reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario del huésped. La aparición de cánceres implica que la vigilancia inmunitaria no es perfecta; sin embargo, que algunos tumores escapen a este control no excluye la posibilidad de que otros puedan haberse abortado. Aquí analizaremos algunas cuestiones sobre inmunidad tumoral: ¿cuál es la naturaleza de los antígenos tumorales?, ¿qué sistemas efectores del huésped pueden identificar células tumorales?, ¿es la inmunidad efectiva contra las neoplasias espontáneas?

Antígenos tumorales

Los antígenos que suscitan la aparición de una respuesta inmunitaria han sido demostrados en numerosos tumores experimentales y también en algunos cánceres humanos. Al principio se clasificaban en dos amplias categorías, según sus tipos de expresión: *antígenos específicos de tumores*, presentes solo en las células tumorales (y no en las normales), y *antígenos asociados a tumores*, presentes en las células tumorales y también en algunas normales. No obstante, esta clasificación es imperfecta, puesto de muchos antígenos que, al parecer, eran específicos de tumores, finalmente, se demostró que eran expresados por algunas células normales. La clasificación moderna de los antígenos se basa en su origen y estructura molecular.

Un importante avance en el campo de la inmunidad tumoral fueron las técnicas de identificación de antígenos tumorales identificados por linfocitos T citotóxicos (LTC), que representan el principal mecanismo de defensa inmunitaria contra los tumores. Como se expuso en el capítulo 4, los LTC reconocen péptidos derivados de proteínas citoplasmáticas fijadas a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I.

A continuación, se estudian las principales clases de antígenos tumorales (fig. 5-32).

Productos de oncogenes mutados y genes supresores tumorales

Como ya hemos comentado, la transformación neoplásica es consecuencia de alteraciones genéticas, algunas de las cuales pueden provocar la expresión de antígenos de la superficie celular que el sistema inmunitario ve como extraños. Los antígenos de esta categoría derivan de la mutación de oncoproteínas y proteínas supresoras tumorales. Los antígenos exclusivos del tumor se originan en β -catenina, RAS, p53 y CDK4, cuyos genes codificadores encontramos mutados con frecuencia en los tumores. Como los genes mutados solo están presentes en los tumores, sus péptidos únicamente se expresan en las células tumorales. Ya que muchos tumores pueden ser portadores de la misma mutación, otros pueden compartir los mismos antígenos. Aunque se puede inducir la actividad de los LTC contra estos antígenos, no parece que provoquen respuestas protectoras *in vivo*. En algunos casos, los tumores sobreexpresan oncogenes no mutados. El mejor ejemplo es el del oncogén *HER2/NEU*, cuyo producto se expresa abundantemente en

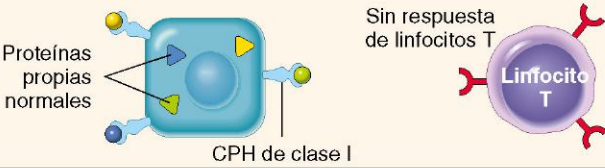
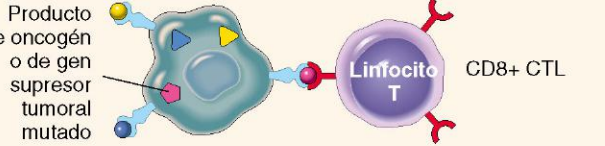
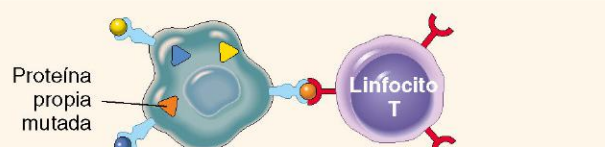
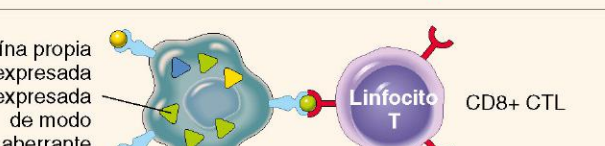
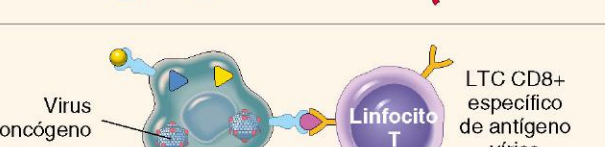
Célula huésped normal que muestra múltiples antígenos propios asociados al CPH		EJEMPLOS
Células tumorales que expresan diferentes tipos de antígenos tumorales		Productos de oncogén: RAS mutado, proteínas de fusión BCR/ABL Productos de gen supresor tumoral: proteína p53 mutada
		Diversas proteínas mutantes en tumores animales inducidos por carcinógenos o radiaciones; diversas proteínas mutadas en melanomas
		Hiperexpresión: tirosinasa, gp100, MART en melanomas Expresión aberrante: antígenos de cáncer testicular (MAGE, BAGE)
		Proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano en el carcinoma de cuello del útero; proteínas EBNS en el linfoma inducido por VEB

Figura 5-32 Antígenos tumorales reconocidos por los linfocitos T CD8+. CPH, complejo principal de histocompatibilidad; LTC, linfocitos T citotóxicos; VEB, virus de Epstein-Barr.

(Modificado a partir de Abbas AK, Lichtman AH: *Cellular and Molecular Immunology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

un subgrupo de cánceres de mama, para cuyo tratamiento se utilizan en la clínica anticuerpos dirigidos frente a la proteína Her2/Neu.

Productos de otros genes mutados

Debido a la inestabilidad genética de las células tumorales, en ellas mutan muchos genes, incluidos aquellos cuyos productos no están relacionados con el fenotipo transformado ni poseen una función conocida. Los productos de estos genes mutados son antígenos tumorales potenciales. Estos antígenos son sumamente diversos, dado que los carcinógenos que inducen los tumores pueden actuar como mutágenos de modo aleatorio prácticamente en cualquier gen huésped. Las proteínas celulares mutadas se observan con mayor frecuencia en los tumores animales inducidos por carcinógenos químicos o por radiaciones que en los cánceres humanos espontáneos. Al no existir autotolerancia frente a ellos, también pueden ser atacados por el sistema inmunitario.

Proteínas celulares hiperexpresadas o expresadas de modo aberrante

A veces los antígenos tumorales son proteínas celulares normales expresadas de forma anómala en las células tumorales y que ocasionan respuestas inmunitarias. En un subtipo de melanomas humanos, algunos antígenos tumorales son proteínas estructuralmente normales producidas a bajas concentraciones en las células normales e hiperexpresadas en las tumorales. Uno de

estos antígenos es la tirosinasa, una enzima que participa en la biosíntesis de melanina, que solo es expresada en los melanocitos normales y en los melanomas. Los linfocitos T de los pacientes con melanoma reconocen los péptidos derivados de la tirosinasa, lo que suscita la posibilidad de que las vacunas de tirosinasa estimulen la aparición de este tipo de respuestas frente a los melanomas; actualmente se efectúan ensayos clínicos con estas vacunas. Resulta sorprendente que estos pacientes sean capaces de responder a un antígeno propio normal. La explicación más probable es que la tirosinasa normalmente es producida en cantidades muy pequeñas y en muy pocas células, por lo que no es reconocida por el sistema inmunitario y no llega a inducirse la aparición de tolerancia.

Otro grupo de antígenos, los denominados antígenos del cáncer testicular, son codificados por genes silentes en todos los tejidos adultos, a excepción de los testículos, y son desregulados en células cancerígenas —y de ahí su nombre—. Aunque la proteína se halla presente en el testículo, no se expresa en la superficie celular en forma antigénica, puesto que el esperma no expresa moléculas del CPH de clase I. Por tanto, y a efectos prácticos, estos antígenos son específicos de los tumores. El prototipo de este grupo de antígenos es la familia de genes MAGE. Aunque son específicos de tumores, los antígenos MAGE no son exclusivos de tumores concretos. MAGE-1 se expresa en el 37% de los melanomas y en un número variable de carcinomas de pulmón, hígado, estómago y esófago. En otros tumores se han detectado antígenos similares, denominados GAGE, BAGE y RAGE. Varios antígenos de esta categoría están siendo utilizados en los ensayos de vacunas contra el cáncer.

Antígenos tumorales producidos por virus oncógenos

Tal como se ha descrito antes, algunos virus se asocian a la presencia de cánceres. Por tanto, no debe sorprender que estos virus produzcan proteínas reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario. Los más potentes de estos antígenos son proteínas producidas por virus ADN latentes (p. ej., en el ser humano, el VPH y el VEB). Existen abundantes evidencias de que los LTC reconocen antígenos de estos virus, así como de que, a causa de su capacidad para identificar y destruir las células infectadas por virus, un sistema inmunitario competente desempeña una función clave en la vigilancia frente a tumores inducidos por virus. De hecho, se ha demostrado que en niñas y mujeres jóvenes las vacunas contra antígenos del VPH son efectivas en la prevención de cánceres de cuello del útero.

Antígenos oncofetales

Los antígenos oncofetales o antígenos embrionarios, como el antígeno carcinoembrionario (ACE) y la α -fetoproteína, se expresan durante la embriogénesis, pero no en los tejidos adultos normales. La desrepresión de los genes que codifican estos antígenos provoca su reexpresión en los cánceres de colon e hígado. También se producen anticuerpos contra ellos, que son útiles para la detección de los antígenos oncofetales. Aunque, como se describe más adelante, no son enteramente específicos de tumores, pueden servir como marcadores séricos del cáncer.

Alteración de glucoproteínas y glucolípidos de la superficie celular

La mayor parte de los tumores experimentales y humanos expresan unas concentraciones altas y/o unas formas anómalas de glucolípidos y glucoproteínas de superficie, que a veces son marcadores diagnósticos y dianas para el tratamiento. Estas moléculas alteradas son los gangliósidos, los antígenos del grupo sanguíneo y las mucinas. Aunque la mayor parte de los epítomos reconocidos por anticuerpos elaborados contra este tipo de antígenos no son expresados específicamente en los tumores, se encuentran en concentraciones más elevadas en las células cancerosas que en las normales. Esta clase de antígenos constituye una diana para el tratamiento del cáncer mediante anticuerpos específicos.

Existen varias mucinas de especial interés que han sido objeto de estudios, tanto diagnósticos como terapéuticos. Entre ellas se encuentran la CA-125 y la CA-19-9 (que se expresan en los carcinomas de ovario), y la MUC-1 (que se expresa en los carcinomas de mama). Al contrario que muchos otros tipos de mucinas, la MUC-1 es una proteína de membrana integral que normalmente solo se expresa en la superficie apical del epitelio de los conductos mamarios, una localización relativamente secuestrada del sistema inmunitario. Sin embargo, en los carcinomas ductales mamarios, la molécula se expresa de un modo no polarizado y contiene hidratos de carbono tumorales específicos, así como nuevos epítomos peptídicos. En los pacientes con cáncer, estos epítomos inducen respuestas de anticuerpos y de linfocitos T, por lo que son candidatos para recibir vacunas tumorales.

Antígenos de diferenciación específicos del tipo celular

Los tumores expresan moléculas que normalmente están presentes en las células de origen. Estos antígenos se denominan *antígenos de diferenciación*, puesto que son específicos respecto a estirpes particulares o estadios de diferenciación de diversos tipos celulares. Su importancia radica en que son posibles dianas en la inmunoterapia, así como en la identificación del tejido de origen de los tumores. Por ejemplo, es posible diagnosticar los linfomas como tumores derivados de linfocitos B mediante la detección de marcadores de superficie característicos de esta estirpe celular, como CD20. Los anticuerpos elaborados contra

estas moléculas también se utilizan para inmunoterapia de determinados linfomas de linfocitos B. Estos antígenos de diferenciación suelen ser autoantígenos normales y, por tanto, en los huéspedes con tumores no inducen respuestas inmunitarias.

Mecanismos efectores antitumorales

La inmunidad celular es el mecanismo antitumoral dominante *in vivo*. Aunque pueden formarse anticuerpos frente a los tumores, no existen pruebas de que tengan una función protectora en condiciones fisiológicas. En el capítulo 4 se han descrito los efectores celulares que median en la inmunidad, de forma que aquí solo es necesario caracterizarlos brevemente.

Linfocitos T citotóxicos

Está bien establecida la función de los LTC específicamente sensibilizados en tumores inducidos experimentalmente. En el ser humano, parecen desempeñar una función protectora, principalmente frente a neoplasias asociadas a virus (p. ej., linfoma de Burkitt inducido por VEB y tumores inducidos por VPH). La presencia de células CD8+ restringidas al CPH que pueden destruir las células tumorales autólogas en tumores humanos sugiere que la función de los linfocitos T en la inmunidad frente a los tumores humanos puede ser más extensa de lo que previamente se sospechaba. En algunos casos, estos linfocitos T CD8+ no se desarrollan espontáneamente *in vivo*, sino que pueden formarse por inmunización con células dendríticas expuestas a antígenos tumorales.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos citolíticos naturales (células NK) son capaces de destruir células tumorales sin sensibilización previa; pueden ofrecer la primera línea de defensa frente a células tumorales. Después de la activación con IL-2, las células NK pueden lisar un amplio rango de tumores humanos, incluidos los muchos que parecen ser no inmunógenos para los linfocitos T. Los linfocitos T y los citolíticos naturales parecen ofrecer mecanismos antitumorales complementarios. Los tumores que no expresan antígenos del CPH de clase I no pueden ser reconocidos por los linfocitos T, pero estos tumores pueden activar los citolíticos naturales porque están inhibidos por el reconocimiento de moléculas autólogas normales de clase I (v. capítulo 4). Por tanto, los tumores pueden inhibir las moléculas de clase I del CPH para evitar el reconocimiento por los linfocitos T, que después se convierten en los principales objetivos de los linfocitos citolíticos naturales. Los receptores desencadenantes en estos son muy diversos y pertenecen a varias familias de genes. Las proteínas NKG2D expresadas en linfocitos citolíticos naturales y algunos linfocitos T son importantes receptores activadores. Identifican antígenos inducidos por estrés que se expresan en células tumorales y en células con ADN dañado, y tienen riesgo de sufrir una transformación neoplásica.

Macrófagos

Los macrófagos activados clásicamente de tipo M1 (v. capítulo 2) muestran citotoxicidad frente a células tumorales *in vitro*. Los linfocitos T, las células NK y los macrófagos pueden colaborar en la reactividad antitumoral, porque el interferón γ , una citocina secretada por linfocitos T y células NK, es un potente activador de los macrófagos. Los macrófagos activados destruirán los tumores por mecanismos similares a los utilizados para eliminar microbios (p. ej., producción de metabolitos reactivos de oxígeno; v. capítulo 2) o por secreción de TNF.

Mecanismos humores

Aunque no existen pruebas de los efectos protectores de los anticuerpos antitumorales frente a tumores espontáneos, la

administración de anticuerpos monoclonales contra las células tumorales puede ser terapéuticamente eficaz. Se utiliza ampliamente un anticuerpo monoclonal anti-CD20, un antígeno de superficie del linfocito B, para el tratamiento de determinados linfomas no hodgkinianos.

Vigilancia y evasión inmunitaria de los tumores

Dada la gran cantidad de posibles y potenciales mecanismos antitumorales, ¿existen pruebas de que pueden actuar *in vivo* para impedir la aparición de neoplasias? El argumento más sólido de la existencia de vigilancia inmunitaria es la frecuencia aumentada de cánceres en huéspedes inmunodeficientes. Alrededor del 5% de los individuos con inmunodeficiencias congénitas desarrollan cánceres, una tasa 200 veces mayor que la observada entre aquellos sin dichas inmunodeficiencias. De forma análoga, los pacientes que se han sometido previamente a un trasplante e inmunodeprimidos y los que presentan síndrome de inmunodeficiencia adquirida tienen una frecuencia mayor de neoplasias malignas. Debe observarse que la mayoría (pero no todas) de estas neoplasias son linfomas, con frecuencia de linfocitos B activados. Es especialmente ilustrativo el trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Cuando los niños afectados desarrollan una infección por VEB, esta no adopta la forma autolimitada de mononucleosis infecciosa, sino que evoluciona a una forma mortal de mononucleosis infecciosa o, aún peor, a un linfoma.

La mayoría de cánceres se produce en individuos que no manifiestan inmunodeficiencia. Si existe una vigilancia inmunitaria, ¿cómo evaden los cánceres el sistema inmunitario en huéspedes inmunocompetentes? Se han propuesto varios mecanismos de escape:

- *Sobrecrecimiento selectivo de variantes antigénicas negativas.* Durante la progresión del tumor, pueden eliminarse subclones claramente inmunógenos. Esta idea se apoya en experimentos en los que los tumores que se desarrollan en ratones con depresión inmunitaria expresan antígenos que son reconocidos, con la consiguiente eliminación de los tumores por el sistema inmunitario de ratones normales, mientras que los tumores similares que aparecen en ratones inmunocompetentes no son inmunógenos.
- *Expresión ausente o reducida de moléculas de histocompatibilidad.* Las células tumorales pueden dejar de expresar concentraciones normales de la clase I del antígeno leucocítico humano (HLA), escapando al ataque de los LTC. Sin embargo, estas células pueden estimular linfocitos citolíticos naturales.
- *Inmunodepresión.* Muchos agentes oncógenos (p. ej., productos químicos y radiaciones ionizantes) suprimen las respuestas inmunitarias del huésped. Los tumores o los productos de los mismos también pueden ser inmunosupresores. Por ejemplo, el TGF- β , secretado en gran cantidad por muchos tumores, es un potente inmunosupresor. En algunos casos, la respuesta inmunitaria inducida por el tumor puede inhibir la inmunidad tumoral. Se han descrito varios mecanismos de esta inhibición. Por ejemplo, el reconocimiento de las células tumorales puede producir la unión del receptor inhibidor del linfocito T, CTLA-4, o la activación de linfocitos T reguladores que suprimen las respuestas inmunitarias. De una manera más insidiosa, algunos tumores expresan FasL, que permite la unión del Fas en la superficie de las células inmunitarias y favorece su entrada en el proceso de apoptosis.
- *Enmascaramiento del antígeno.* Muchas células tumorales producen un revestimiento más grueso con las moléculas externas de glucocálix, como los mucopolisacáridos que

contienen ácido siálico, que en las células normales. Este revestimiento grueso puede bloquear el acceso de las células inmunitarias a las moléculas presentadoras de antígeno, con lo que se evita el reconocimiento del antígeno y la muerte celular.

- *Regulación negativa de moléculas coestimuladoras.* Las moléculas coestimuladoras son necesarias para iniciar respuestas intensas de los linfocitos T. La expresión de esas moléculas coestimuladoras está disminuida en muchos tumores.

RESUMEN

Vigilancia inmunitaria

- El sistema inmunitario es capaz de reconocer las células tumorales como no propias y luego destruirlas.
- La actividad antitumoral se halla mediada predominantemente por mecanismos celulares. Los antígenos celulares son presentados en la superficie celular por las moléculas del CPH de clase I, donde son reconocidos por los LTC CD8+.
- Entre las distintas clases de antígenos tumorales se encuentran productos de protooncogenes mutados, genes supresores tumorales, proteínas hiperexpresadas o expresadas de modo aberrante, antígenos tumorales producidos por virus oncógenos, antígenos oncofetales, glucoproteínas y glucolípidos alterados, y antígenos de diferenciación específicos de tipos celulares.
- Los pacientes inmunodeprimidos presentan un aumento del riesgo de desarrollar cáncer.
- En los pacientes inmunocompetentes, el sistema inmunitario puede evitar los tumores por varios mecanismos, como la proliferación selectiva de variantes sin antígenos, la expresión reducida o nula de los antígenos de histocompatibilidad, y la inmunodepresión mediada por la secreción tumoral de factores (p. ej., TGF- β).

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS NEOPLASIAS

A la larga, la importancia de las neoplasias radica en sus efectos sobre los pacientes. Aunque los tumores malignos son, desde luego, más amenazadores que los benignos, cualquier tumor, incluso benigno, puede causar morbilidad. En efecto, unos y otros, pueden provocar problemas por: 1) localización y compresión de estructuras adyacentes; 2) actividad funcional como síntesis de hormonas o desarrollo de síndromes paraneoplásicos; 3) hemorragia e infecciones cuando el tumor ulceró a través de estructuras adyacentes; 4) síntomas por rotura o infarto, y 5) caquexia o deterioro progresivo. A continuación, se describen aspectos relacionados con los efectos del tumor sobre el huésped, la clasificación y la estadificación clínica del cáncer, y el diagnóstico de laboratorio de las neoplasias.

Efectos del tumor sobre el huésped

La localización es fundamental en los tumores benignos y malignos. Un pequeño (1 cm) adenoma hipofisario puede comprimir

y destruir la glándula normal circundante y dar lugar a un hipopituitarismo. Un leiomioma de 0,5 cm en la pared de la arteria renal puede perjudicar el suministro de sangre y provocar isquemia renal e hipertensión. Un carcinoma pequeño en el conducto colédoco puede inducir una obstrucción mortal de las vías biliares.

Se observa producción de hormonas en neoplasias benignas y malignas que se originan en las glándulas endocrinas. Adenomas y carcinomas originados en las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans pueden producir un hiperinsulinismo, a veces mortal. De forma análoga, algunos adenomas y carcinomas de la corteza suprarrenal dan lugar a corticoesteroides que afectan al paciente (p. ej., aldosterona, que provoca retención de sodio, hipertensión e hipopotasemia). Es más probable que esta actividad hormonal se produzca en un tumor benigno bien diferenciado que en el carcinoma correspondiente.

Un tumor puede ulcerarse a través de la superficie, con la consiguiente hemorragia o una infección secundaria. Las neoplasias benignas o malignas que protruyen en la luz intestinal pueden quedar atrapadas por la fuerza peristáltica del intestino y causar una invaginación (v. capítulo 14) y una obstrucción o un infarto intestinales.

Caquexia del cáncer

Muchos pacientes con cáncer sufren una pérdida progresiva de grasa corporal y masa magra, además de debilidad profunda, anorexia y anemia —un trastorno conocido como *caquexia*—. Existe cierta correlación entre el tamaño y el grado de diseminación del cáncer y la gravedad de la caquexia. Sin embargo, esta no está causada por las demandas nutricionales del tumor. Aunque los pacientes con cáncer con frecuencia están anoréxicos, las pruebas actuales indican que la caquexia es consecuencia de la acción de factores solubles, como las citocinas producidas por el tumor y el huésped más que de una reducción de la ingesta alimentaria. En pacientes con cáncer, el gasto calórico sigue siendo alto y el ritmo metabólico basal aumenta, a pesar de una menor ingesta de alimentos. Esto contrasta con la menor tasa metabólica que se produce como respuesta de adaptación a la inanición. No se conoce del todo la base de estas anomalías metabólicas, aunque se sospecha que en la caquexia interviene el TNF producido por los macrófagos en respuesta a las células tumorales o por estas. El TNF suprime el apetito e inhibe la acción de la lipoproteína lipasa, inhibiendo así la liberación de ácidos grasos libres de las lipoproteínas. Además, en el suero de pacientes con cáncer se ha detectado un factor movilizador de proteínas, denominado factor inductor de la proteólisis, que causa la descomposición de proteínas del músculo esquelético por la vía ubiquitina-proteosoma. También se han encontrado otras moléculas con acción lipolítica. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la caquexia del cáncer que no sea la eliminación de la causa subyacente, el tumor.

Síndromes paraneoplásicos

Los complejos de síntomas que se producen en pacientes con cáncer y que no pueden explicarse fácilmente por la diseminación local o a distancia del tumor; o por la elaboración de hormonas no naturales al tejido de origen del tumor se conocen como *síndromes paraneoplásicos*. Aparecen en el 10-15% de los pacientes con cáncer y es importante identificarlos por varias razones:

- Pueden ser la primera manifestación de una neoplasia oculta.
- En pacientes afectados, pueden ser un problema clínico significativo e incluso pueden ser mortales.

- Pueden parecer una enfermedad metastásica y confundir el tratamiento.

Los síndromes paraneoplásicos son diversos y se asocian a diferentes tumores (tabla 5-5). *Los síndromes más comunes son hipercalcemia, síndrome de Cushing y endocarditis trombótica no bacteriana*; las neoplasias asociadas con mayor frecuencia a estos y otros síndromes son los cánceres de pulmón y mama, y las neoplasias hematológicas. La hipercalcemia en los pacientes con cáncer es multifactorial, pero el mecanismo más importante es la síntesis de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) por las células tumorales. También intervienen otros factores derivados de los tumores, como TGF- α , un factor polipeptídico que activa osteoclastos, y la forma activa de la vitamina D. Otro posible mecanismo de la hipercalcemia es una enfermedad ósea metastásica osteolítica, pero debe observarse que *la hipercalcemia debida a metástasis óseas no es un síndrome paraneoplásico*. El síndrome de Cushing como fenómeno paraneoplásico suele relacionarse con la producción ectópica de ACTH o polipéptidos similares a ACTH por las células cancerosas, como sucede en los cánceres de células pequeñas de pulmón. A veces, un tumor induce varios síndromes a la vez. Por ejemplo, los carcinomas broncogénicos pueden elaborar productos idénticos o que tienen los efectos de la ACTH, vasopresina, hormona paratiroidea, serotonina, gonadotropina coriónica humana y otras sustancias bioactivas.

Los síndromes paraneoplásicos también pueden manifestarse como una hipercoagulabilidad que produce trombosis venosa y endocarditis trombótica no bacteriana (v. capítulo 10). Otras manifestaciones son acropaquias y osteoartropatía hipertrófica en pacientes con carcinoma de pulmón (v. capítulo 12). Otras se describen al considerar los cánceres de varios órganos del cuerpo.

Gradación y estadificación del cáncer

Se necesitan métodos para cuantificar la probable agresividad clínica de una neoplasia y su aparente extensión y diseminación en el paciente para hacer un pronóstico exacto y comparar los resultados finales de varios protocolos de tratamiento. Por ejemplo, es probable que los resultados del tratamiento de adenocarcinomas de tiroides pequeños y bien diferenciados sean diferentes de los obtenidos con el tratamiento de cánceres de tiroides muy anaplásicos que han invadido los órganos del cuello.

La *gradación* de un cáncer intenta establecer cierto cálculo de su agresividad o grado de malignidad según la diferenciación citológica de las células tumorales y el número de mitosis en el tumor. El cáncer puede clasificarse como de grado I, II, III o IV, según el grado creciente de anaplasia. Los criterios de los grados individuales varían con cada tipo de neoplasia, por lo que no se detallan aquí. Los problemas para establecer criterios claros han dado lugar en algunos casos a caracterizaciones descriptivas (p. ej., «adenocarcinoma bien diferenciado sin signos de invasión vascular o linfática» o «sarcoma muy anaplásico con invasión vascular extensa»).

La *estadificación* de los cánceres se basa en el tamaño de la lesión primaria, su grado de diseminación a los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis. Esta evaluación normalmente se basa en la exploración clínica y radiológica (tomografía computarizada y resonancia magnética) y, en algunos casos, la exploración quirúrgica. Actualmente se utilizan dos métodos de estadificación: el sistema TNM (T, tumor primario; N, afectación de ganglios linfáticos regionales; M, metástasis) y el sistema AJC (del

Tabla 5-5 Síndromes paraneoplásicos

Síntomas clínicos	Principales formas de neoplasia	Mecanismos/agentes causales
Endocrinopatías		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de células pequeñas de pulmón Carcinoma pancreático Tumores neurales	ACTH o sustancia similar a ACTH
Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina	Carcinoma de células pequeñas de pulmón; neoplasias intracraneales	Vasopresina u hormonas natriuréticas auriculares
Hipercalcemia	Carcinoma escamoso de pulmón Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto Carcinoma de ovario	Proteína relacionada con la hormona paratiroidea, TGF- α , TNF, IL-1
Hipoglucemia	Fibrosarcoma Otros sarcomas mesenquimatosos Carcinoma hepatocelular	Insulina o sustancia similar a la insulina
Síndrome carcinoide	Adenoma bronquial (carcinoide) Carcinoma pancreático Carcinoma gástrico	Serotonina, bradisinina
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebeloso Carcinoma hepatocelular	Eritropoyetina
Síndrome nervioso y muscular		
Miastenia	Carcinoma broncogénico, timoma	Inmunitario
Trastornos de los sistemas nerviosos central y periférico	Carcinoma de mama, teratoma	
Trastornos cutáneos		
Acanthosis pigmentaria	Carcinoma gástrico Carcinoma de pulmón Carcinoma de útero	Inmunitario, secreción de factor de crecimiento epidérmico
Dermatomiositis	Carcinoma broncogénico y de mama	Inmunitario
Cambios óseos, articulares y de tejidos blandos		
Osteoartropatía hipertrófica y acropaquia	Carcinoma broncogénico	Desconocido
Cambios vasculares y hematológicos		
Trombosis venosa (fenómeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático Carcinoma broncogénico Otros cánceres	Productos tumorales (mucinas que activan la coagulación)
Endocarditis trombótica no bacteriana	Cánceres avanzados	Hipercoagulabilidad
Anemia	Timoma	Desconocido
Otros		
Síndrome nefrótico	Varios cánceres	Antígenos tumorales, inmunocomplejos

ACTH, corticotropina; IL-1, interleucina 1; TGF- α , factor transformador del crecimiento α ; TNF, factor de necrosis tumoral.

American Joint Committee). En el sistema TNM, T1, T2, T3 y T4 describen el tamaño creciente de la lesión primaria; N0, N1, N2 y N3 indican la afectación ganglionar progresiva, y M0 y M1, ausencia o presencia de metástasis a distancia. En el método AJC, los cánceres se dividen en estadios de 0 a IV, que incorporan el tamaño de las lesiones primarias, y la presencia de diseminación ganglionar y de metástasis a distancia. En capítulos posteriores se citan ejemplos de la aplicación de estos dos sistemas de estadificación. Cabe destacar que en comparación con la gradación, se ha demostrado que la estadificación tiene un valor clínico mayor.

RESUMEN

Aspectos clínicos de los tumores

- La liberación de citocinas por el tumor o por el huésped causa caquexia (pérdida progresiva de masa corporal grasa y no grasa), junto con debilidad intensa, anorexia y anemia.
- Los síndromes paraneoplásicos (síntomas sistémicos que no pueden explicarse por diseminación tumoral ni por hormonas) son debidos a la producción ectópica y a la secreción de sustancias bioactivas, como ACTH, PTHrP y TGF- α .

- La gradación de los tumores viene determinada por su aspecto histológico y se basa en la idea de que existe una relación entre la conducta y la diferenciación celular de los tumores (los menos diferenciados se comportan de un modo más agresivo).
- La estadificación (determinada por exploración quirúrgica o estudios de imagen) se basa en el tamaño del tumor, la afectación local y regional de los ganglios linfáticos, y la presencia de metástasis a distancia. La estadificación tiene un mayor valor clínico que la gradación.

Diagnóstico de laboratorio del cáncer

Métodos morfológicos

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de laboratorio del cáncer no es difícil. Los dos extremos del espectro benigno-maligno no plantean problemas; sin embargo, entre ambos se encuentra la «tierra de nadie», donde lo más sensato es andar con cuidado. Los médicos clínicos tienden a subestimar las contribuciones que hacen al diagnóstico de una neoplasia. Los datos clínicos y radiológicos son inapreciables para el diagnóstico patológico óptimo. Los cambios inducidos por las radiaciones en piel o mucosas pueden ser similares a los del cáncer. Los cortes obtenidos de una fractura en curación pueden parecer un osteosarcoma. La evaluación de laboratorio de una lesión solo puede ser igual de buena que la muestra sometida a examen. La muestra debe ser adecuada, representativa y conservarse adecuadamente.

Se dispone de varios métodos para obtener muestras, como escisión o biopsia, aspiración con aguja fina y frotis citológicos. Cuando una lesión no puede extirparse, la selección de un lugar adecuado para realizar la biopsia de una gran masa requiere saber que los márgenes pueden no ser representativos y que el centro puede estar necrótico. A veces es deseable pedir un diagnóstico de *cortes por congelación*, como, por ejemplo, al determinar la naturaleza de una masa o evaluar los ganglios linfáticos regionales en un paciente con cáncer en busca de metástasis. Este método, en el que una muestra se congela y corta rápidamente, permite realizar la evaluación histológica en minutos. En manos expertas y competentes, el diagnóstico en corte congelado es preciso, pero existen casos concretos en los que se requiere un mejor detalle histológico con métodos más complejos. En estos casos, es mejor esperar unos días, a pesar de los inconvenientes, que realizar una cirugía inadecuada o innecesaria.

La *aspiración con aguja fina* es otro método ampliamente utilizado que comporta la aspiración de células de una masa, seguido del examen citológico del frotis. Este procedimiento suele utilizarse en lesiones palpables que afectan a la mama, a la glándula tiroides, a los ganglios linfáticos y a las glándulas salivales. Las modernas técnicas de estudio de imagen permiten extender el método a estructuras más profundas, como el hígado, el páncreas y los ganglios linfáticos pélvicos. Evita la cirugía y sus riesgos asociados. Aunque comporta algunos problemas, como el pequeño tamaño de la muestra y los errores de muestreo, en manos expertas puede ser muy fiable, rápida y útil.

Las *citologías (Papanicolaou)* son otro método para detectar el cáncer. En el pasado, este método se utilizó ampliamente para el descubrimiento del carcinoma de cuello del útero, con frecuencia *in situ*, pero en la actualidad se emplea en otros casos en los que se sospecha una neoplasia maligna, como el carcinoma de endometrio, el carcinoma broncogénico, los tumores de vejiga

y próstata, y los carcinomas gástricos, para identificar células tumorales en líquido abdominal, pleural, articular y cefalorraquídeo; y con menor frecuencia, en otras formas de neoplasia. Las células neoplásicas están menos unidas que otras, de forma que son vertidas en líquidos o secreciones (fig. 5-33). En las células vertidas se evalúan las características de anaplasia indicativas de su origen en un tumor. El éxito en el control del cáncer de cuello del útero es la mejor prueba del valor del método citológico.

La *inmunohistoquímica* es un complemento potente de la histología habitual. La detección de citoqueratina por anticuerpos monoclonales específicos marcados con peroxidasa apunta al diagnóstico de un carcinoma indiferenciado más que un linfoma de células grandes. De forma análoga, la detección de antígeno específico de la próstata (PSA) en depósitos metastásicos por inmunohistoquímica permite realizar con seguridad el diagnóstico de un tumor primario de la próstata. La detección inmunocitoquímica de receptores de estrógenos permite establecer el pronóstico y dirigir la intervención terapéutica en cánceres de mama.

La *citometría de flujo* se utiliza habitualmente para clasificar leucemias y linfomas. En este método, se utilizan anticuerpos fluorescentes contra moléculas y antígenos de diferenciación de la superficie celular para obtener el fenotipo de las células malignas.

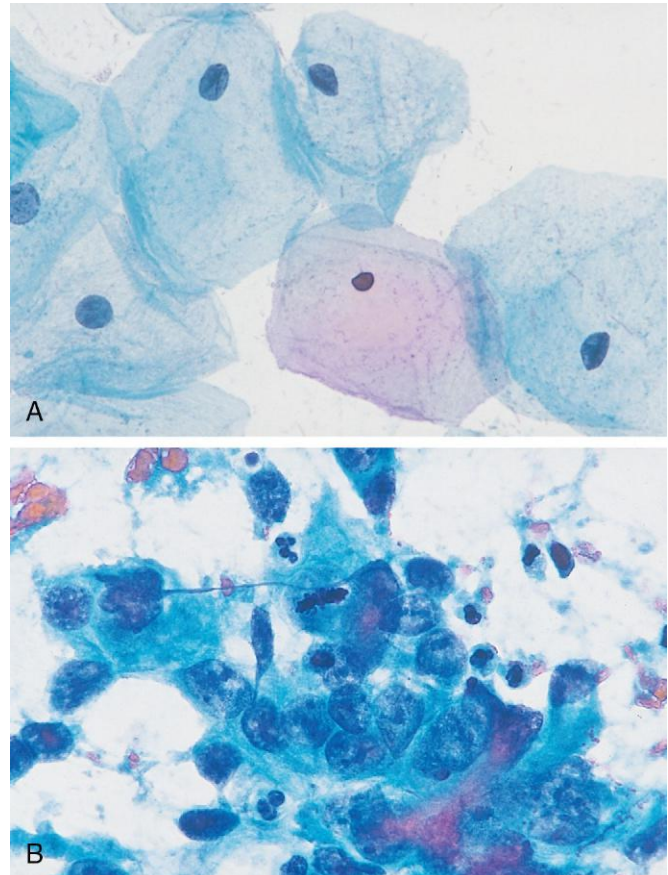


Figura 5-33 **A.** Citología normal del cuello del útero. Son típicas las células grandes y planas con núcleos pequeños. **B.** Citología anómala que contiene una lámina de células malignas con grandes núcleos hiper cromáticos. Existen pleomorfismo nuclear y una célula en mitosis, y algunos neutrófilos dispersos con núcleos lobulados compactos y de tamaño mucho menor.

(Por cortesía del Dr. Richard M. DeMay, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Marcadores tumorales

Los métodos bioquímicos para determinación de enzimas, hormonas y otros marcadores tumorales en sangre asociados al tumor no se pueden utilizar para el diagnóstico definitivo del cáncer, pero pueden ser útiles como pruebas de cribado y, en algunos casos, para cuantificar la respuesta al tratamiento o detectar la recidiva de la enfermedad. Estos métodos se utilizan en muchos tipos específicos de neoplasias malignas que se describen en otros capítulos, así que ahora nos limitaremos a citar solo algunos ejemplos. El PSA, que se utiliza para el cribado del adenocarcinoma de próstata, puede ser considerado uno de los marcadores tumorales más empleados, y con mayor éxito, en la práctica clínica. El carcinoma de próstata se sospechará cuando se encuentren concentraciones elevadas de PSA en sangre. No obstante, el cribado con PSA también resalta algunos de los problemas derivados de prácticamente cualquier marcador tumoral. Aunque las concentraciones de PSA a menudo están elevadas en el cáncer, también pueden estarlo en la hiperplasia prostática benigna (v. capítulo 17). Además, no hay una concentración de PSA que garantice que el paciente no tiene un cáncer de próstata. Por tanto, podemos decir que la prueba del PSA adolece de tener una sensibilidad y una especificidad bajas, a pesar de lo cual tiene un enorme valor para detectar la enfermedad residual o la recidiva después del tratamiento del cáncer de próstata. Entre otros marcadores tumorales ocasionalmente utilizados en la práctica clínica se encuentran el ACE, formado por carcinomas de colon, páncreas, estómago y mama, y la α -fetoproteína, producida por carcinomas hepatocelulares, restos de saco vitelino en las gónadas y, ocasionalmente, teratocarcinomas y carcinomas de células embrionarias. Por desgracia, igual que el PSA, estos marcadores pueden producirse también en varias situaciones no neoplásicas. Por tanto, los ensayos de ACE y α -fetoproteína carecen de la especificidad y sensibilidad necesarias para la detección precoz del cáncer. Como en el caso del cribado con PSA, siguen siendo especialmente útiles en la detección de recidivas después de la extirpación. Estos marcadores desaparecen del suero con la resección satisfactoria del tumor; su reaparición casi siempre significa el principio del fin. El ACE se describe también en el capítulo 14, y la α -fetoproteína, en el capítulo 15.

Diagnóstico molecular

Cada vez se utiliza un mayor número de técnicas moleculares para el diagnóstico de los tumores y para predecir su conducta.

- **Diagnóstico de malignidad.** Dado que cada linfocito T y B posee una disposición exclusiva de sus genes de receptor de antígeno, la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), basada en la detección de receptores de linfocitos T o de genes de las inmunoglobulinas, permite diferenciar entre proliferaciones de células monoclonales (neoplasias) y policlonales (proliferaciones reactivas). Muchas neoplasias hemopoyéticas, así como unos pocos tumores sólidos, son definidos por translocaciones particulares, por lo que es posible realizar el diagnóstico gracias a su detección. Por ejemplo, puede usarse la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) o la RCP (v. capítulo 6) para detectar translocaciones características de sarcoma de Ewing, así como diversas leucemias y linfomas. La detección por RCP de los transcritos *BCR-ABL* permite el diagnóstico molecular de la leucemia mieloide crónica.
- **Pronóstico y conducta.** Ciertas alteraciones genéticas se asocian a mal pronóstico, por lo que su presencia determina el tratamiento posterior del paciente. A veces los métodos FISH y RCP se usan para detectar la amplificación de oncogenes como *HER-2/NEU* y *N-MYC*, lo que proporciona información pronóstica y terapéutica sobre los cánceres de mama y los neuroblastomas.

- **Detección de enfermedad residual mínima.** Otro uso reciente de las técnicas moleculares es la detección de enfermedad residual mínima después del tratamiento. Por ejemplo, en los pacientes tratados por leucemia mieloide crónica, la detección de transcritos *BCR-ABL* permite medir la enfermedad residual. Descubrir que prácticamente todos los tumores avanzados se asocian a células tumorales circulantes intactas y a productos derivados de los tumores (p. ej., ADN tumoral) ha despertado el interés por el seguimiento de la carga tumoral mediante análisis de sangre sensibles.
- **Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer.** La mutación de las células germinales de diversos genes supresores tumorales (p. ej., *BRCA1*) aumenta el riesgo del paciente de desarrollar ciertos tipos de cáncer. Por tanto, la detección de estos alelos mutados permite al médico y al paciente diseñar un protocolo de detección intensivo, así como considerar la cirugía profiláctica. La detección permite, asimismo, ofrecer consejo genético a los familiares con riesgo.
- **Toma de decisiones terapéuticas.** El número de tratamientos en desarrollo dirigidos a mutaciones específicas es cada vez mayor y, por tanto, la detección de tales mutaciones en un tumor puede orientar el desarrollo del tratamiento dirigido, como veremos a continuación. Cada vez es más evidente que ciertas mutaciones atacables pueden superar las categorías morfológicas. Por ejemplo, las mutaciones de la cinasa ALK, descritas originalmente en un subgrupo de linfomas de linfocitos T, se han identificado también en un pequeño porcentaje de carcinomas no microcíticos pulmonares y neuroblastomas. En estudios clínicos se ha demostrado que los cánceres de pulmón con mutaciones ALK responden a los inhibidores de la ALK, mientras que otros cánceres de pulmón no lo hacen. Este comportamiento ha llevado a la *Food and Drug Administration* (FDA) a aprobar los inhibidores de la ALK para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón con «mutación ALK». En el melanoma encontramos otro ejemplo reciente, también muy llamativo, de este tratamiento molecular «a medida». Los tumores que presentan una sustitución de glutamato por valina en el aminoácido 600 (V600E) de la cinasa serina/treonina BRAF responden bien a la inhibición del BRAF, mientras que los melanomas que no presentan esta mutación no muestran respuesta alguna. También resulta interesante que la mutación V600E se detecte en un subgrupo de cánceres de colon, en algunos de tiroides, en el 100% de las tricoleucemias y en la histiocitosis de células de Langerhans (fig. 5-34). Esos tumores son morfológicamente distintos y se originan en células diferentes, pero comparten lesiones oncogénicas idénticas en una vía de crecimiento común.

Obtención del perfil molecular de los tumores

El perfil molecular de los tumores puede obtenerse tanto a partir del ARNm como por secuenciación de nucleótidos. A continuación se describen ambos procedimientos.

Obtención del perfil de expresión

Esta técnica permite la medición simultánea de los niveles de expresión de varios miles de genes. En la figura 5-35 se ilustra el principio de la llamada tecnología del genochip, que se describe brevemente a continuación.

Como puede verse, el proceso empieza con la extracción de ARNm de dos orígenes (p. ej., normal y maligno, normal y preneoplásico o dos tumores del mismo tipo histológico). Las copias de ADN complementario (ADNc) del ARNm se sintetizan *in vitro* con nucleótidos marcados con fluorescencia. Las cadenas de ADNc marcadas con fluorescencia se hibridan a sondas de ADN de secuencia específica unidas a un soporte sólido, como un chip de silicón. Un chip de 1 cm² puede

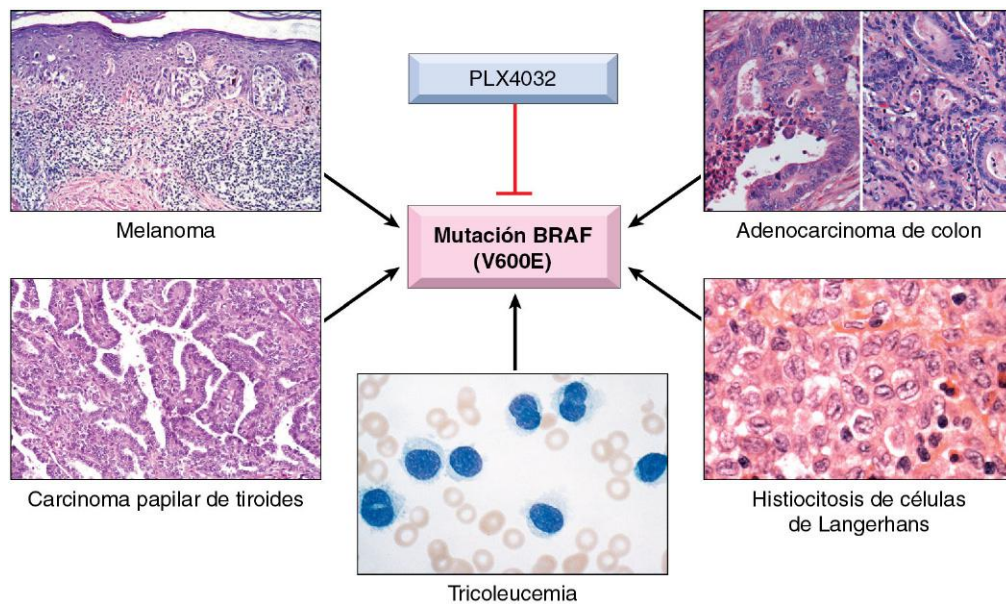


Figura 5-34 Tipos tumorales diferentes que comparten una mutación común, BRAF (V600E), pueden ser candidatos al tratamiento con el mismo fármaco, PLX4032.

contener miles de sondas dispuestas en una serie de columnas y filas. Después de la hibridación, el barrido con láser de alta resolución detecta señales fluorescentes de cada una de las posiciones. La intensidad de la fluorescencia de cada mancha es proporcional al nivel de expresión del ARNm original utilizado para sintetizar el ADNc hibridado a cada posición. Por tanto, de cada muestra se obtiene el nivel de expresión de miles de genes y, mediante herramientas bioinformáticas, pueden compararse los niveles relativos de expresión génica en diferentes muestras. En esencia, se genera un perfil molecular para cada tejido analizado.

Este tipo de análisis ha demostrado que los linfomas de linfocitos B grandes fenotípicamente idénticos (v. capítulo 11) de pacientes distintos son heterogéneos con respecto a su expresión génica y a las tasas de supervivencia. Actualmente se están explorando abordajes parecidos en otros cánceres, como de mama y melanomas.

Secuenciación genómica completa

Los avances y el desarrollo de tecnologías de secuenciación de la siguiente generación son aún más prometedores para el análisis detallado de los tumores. Las ventajas que ofrecen estas tecnologías están llegando a superar la famosa ley de Moore de los microprocesadores. La secuenciación del genoma completo de un tumor, que hace solo un par de años habría llevado meses y un coste de millones de dólares, puede hacerse ahora en días, con un coste de algunos miles de dólares. Cuando se comparan las secuencias del genoma completo de un tumor con el genoma normal del mismo paciente se descubren todas las alteraciones somáticas presentes en el tumor.

Los resultados más recientes de los análisis del genoma de tumores han demostrado que cada tumor puede contener desde algunas mutaciones somáticas (determinadas leucemias infantiles) a decenas de miles de mutaciones, y la mayor carga de mutaciones se encuentra en los cánceres asociados a la exposición a mutágenos, como el cáncer de pulmón y el de piel. Entre ambos extremos encontramos dos tipos de mutaciones: 1) las que alteran el control normal de la proliferación, diferenciación y homeostasis celular, y 2) las que no afectan al fenotipo celular. El primer grupo

de mutaciones se conoce como *mutaciones conductoras*, ya que pueden dirigir el proceso neoplásico y, en consecuencia, podrían ser objetivos del tratamiento. El segundo grupo de mutaciones, a menudo mucho más numerosas que las mutaciones conductoras, afectan en su mayoría a regiones no codificadoras del genoma o tienen un efecto neutral en el crecimiento, sin conferir ninguna ventaja o desventaja. Estas mutaciones se denominan *mutaciones acompañantes* y son el resultado de la inestabilidad genómica de las células cancerosas, unas meras «compañeras de viaje».

En general, las mutaciones conductoras son repetidas y aparecen en un importante porcentaje de pacientes que tienen un cáncer determinado. Por ejemplo, se detectan genes de fusión *BCR-ABL* en todos los casos de leucemia mieloide crónica y la proteína de fusión es un objetivo excelente para el tratamiento farmacológico. Sin embargo, las mutaciones conductoras únicamente pueden verse en un subgrupo de tumores de un tipo en particular. Por ejemplo, solo el 4% de los cánceres de pulmón no microcíticos albergan un gen de fusión tirosina cinasa *EML4-ALK*. Como ya se ha comentado, en esos casos relativamente poco frecuentes, el paciente responde bien a los inhibidores de la ALK. Una complicación añadida es que algunas mutaciones acompañantes llegan a tener funciones importantes en la resistencia a fármacos. Por ejemplo, las mutaciones *BCR-ABL* que confieren resistencia al imatinib en la leucemia mieloide crónica aparecen como mutaciones acompañantes en algunos clones aislados antes de que comience el tratamiento. Como confieren una ventaja selectiva muy potente, esas mutaciones pasan de ser acompañantes a ser conductoras cuando se utiliza el tratamiento farmacológico. Se sospecha que la inestabilidad genómica de las células cancerosas siembra la resistencia en muchas situaciones parecidas en muchos tipos de tumores. Además, en algunos casos varias mutaciones diferentes y relativamente poco frecuentes proporcionan cobertura en la misma vía (como la resistencia a la apoptosis) y contribuyen al fenotipo del cáncer. Por tanto, es útil clasificar las mutaciones en función de su capacidad de conducir las células a través de las vías «características del cáncer».

Se espera que la identificación de todas las mutaciones que podrían ser objetivos terapéuticos en cada tumor reoriente

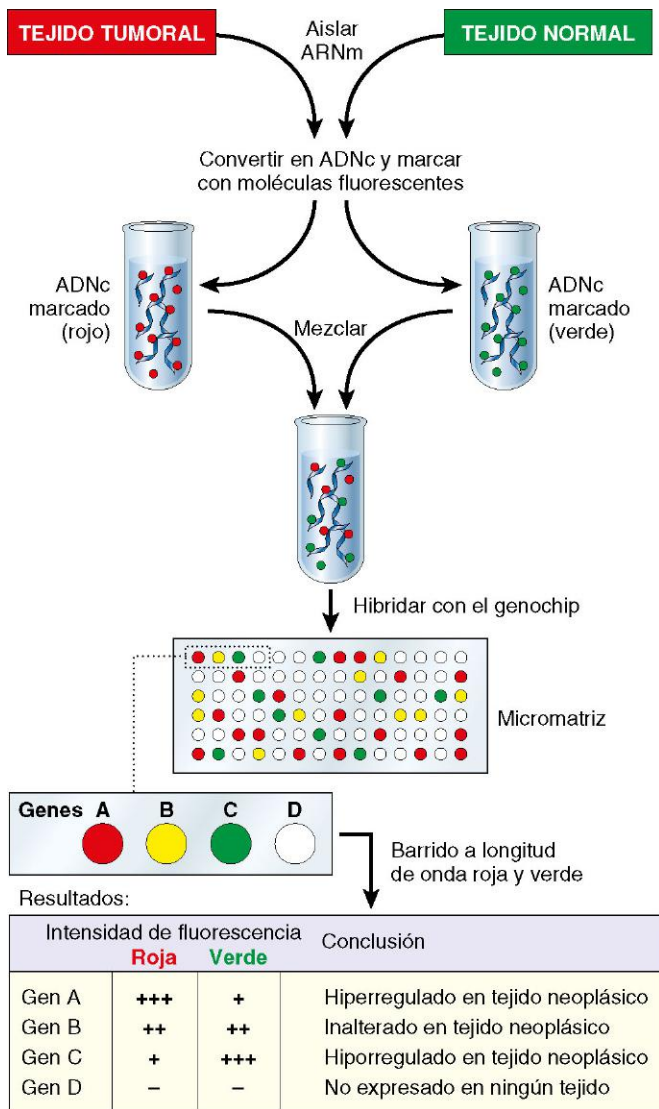


Figura 5-35 Análisis de micromatrices de ADNc. Se extrae ARNm de las muestras, se transcribe de forma inversa a ADNc y se marca con moléculas fluorescentes. En este caso, se utilizaron moléculas de fluorescencia roja para el ADNc normal y moléculas verdes para el ADNc tumoral. Los ADNc marcados se mezclan y aplican a un genochip que contiene miles de sondas de ADN que representan genes conocidos. Los ADNc marcados hibridan con puntos que contienen secuencias complementarias. La hibridación se detecta por barrido con láser del chip y los resultados se leen en unidades de intensidad de fluorescencia roja o verde. En el ejemplo, el punto A tiene una fluorescencia roja alta, lo que indica un número mayor de ADNc de células neoplásicas híbridas con el gen A. Por tanto, parece que el gen A está aumentado en células tumorales.

(Por cortesía del Dr. Robert Anders, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

el tratamiento de estas lesiones, desde el tejido de origen a la lesión molecular, a medida que se van desarrollando fármacos contra mutaciones concretas (fig. 5-36). Este abordaje representa un cambio de paradigma en la clasificación y en el tratamiento de los tumores. Quizá en el futuro los grupos de tumores distintos portadores de una mutación común, como BRAF, se clasificarán como BRAF-omas (v. fig. 5-34) y no como tipos independientes en función de su morfología o de la célula de origen.

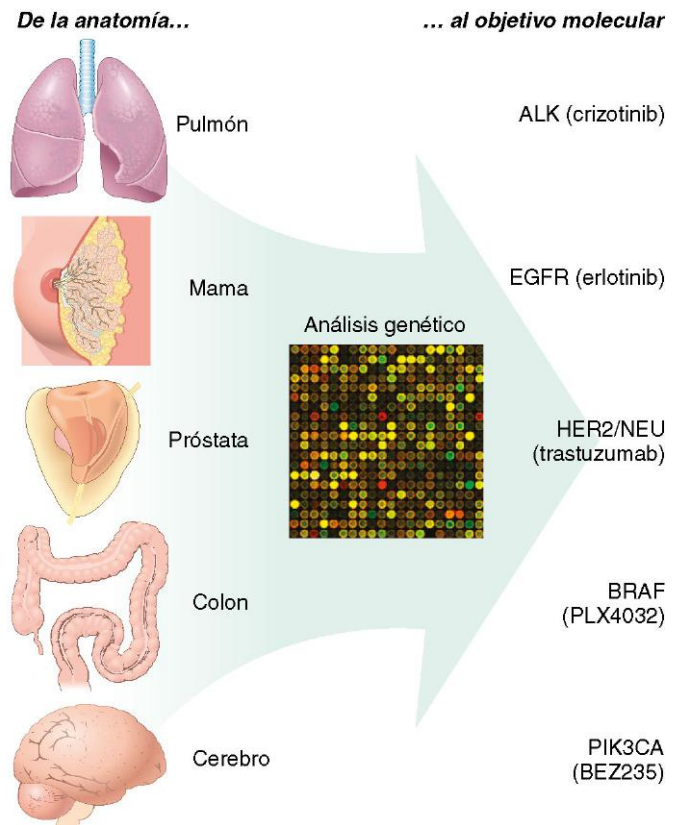


Figura 5-36 Cambio de paradigma: clasificación del cáncer en función de los objetivos del tratamiento y no del origen y de la morfología de la célula. ALK, cinasa anaplásica del linfoma; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico.

RESUMEN

Diagnóstico de laboratorio del cáncer

- Existen varios abordajes para la obtención de muestras para el diagnóstico de los tumores, como la escisión, la biopsia, la aspiración con aguja fina y los frotis citológicos.
- La inmunohistoquímica y la citometría de flujo facilitan el diagnóstico y la clasificación de los tumores, ya que los distintos patrones de expresión de proteínas permiten definir diferentes entidades.
- Las proteínas liberadas por los tumores hacia el suero, como el PSA, pueden utilizarse para el cribado poblacional del cáncer y para el seguimiento de la recidiva después del tratamiento.
- Los análisis moleculares se utilizan para determinar el diagnóstico, el pronóstico, la detección de la enfermedad residual mínima y el diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer.
- La determinación del perfil molecular de los tumores utilizando sondas de ADNc y la posterior secuenciación permiten conocer la expresión de segmentos grandes del genoma y catalogan todas las mutaciones del genoma tumoral, y, por tanto, pueden ser útiles para la estratificación molecular pronóstica y terapéutica de tumores que, por lo demás, serían idénticos o que siguen un proceso de histogenia diferenciado, pero comparten una mutación.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed Z, Bicknell R: Angiogenic signalling pathways. *Methods Mol Biol* 467:3-24, 2009. [Exposición sobre las numerosas vías de señalización en la angiogenia.]
- Artandi SE, DePinho RA: Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis* 31:9-18, 2010. [Revisión que analiza la importancia de los telómeros y la telomerasa.]
- Barrallo-Gimeno A, Nieto MA: The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development* 132:3151-3161, 2005. [Exposición sobre los genes implicados en la transición epitelio-mesénquima en el cáncer.]
- Berx G, van Roy F: Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 1:a003129, 2009. [Revisión de la función de las cadherinas y la inhibición por contacto en el cáncer.]
- Bierie B, Moses HL: Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 6:506-520, 2006. [Revisión de los efectos supresores y promotores tumorales del TGF-β.]
- Burkhardt DL, Sage J: Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer* 8:671-682, 2008. [Revisión de la función del Rb.]
- Ciccio A, Elledge SJ: The DNA damage response: making it safe to play with knives. *Mol Cell* 40:179-204, 2010. [Revisión de la respuesta a la alteración del ADN.]
- Coghlin C, Murray GI: Current and emerging concepts in tumour metastasis. *J Pathol* 222:1-15, 2010. [Exposición de los conceptos actuales en el ámbito de las metástasis.]
- Collado M, Serrano M: Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer* 10:51-57, 2010. [Actualización sobre los mecanismos de la senescencia.]
- Feron O: Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 92:329-333, 2009. [Reseña de la reaparición y de las vías moleculares de la reprogramación del metabolismo energético en el cáncer.]
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883-899, 2010. [Resumen de los vínculos entre la inflamación y el desarrollo del cáncer.]
- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer (2011): the next generation. *Cell* 144:646-674, 2011. [Revisión de las características distintivas del cáncer.]
- Junttila MR, Evan GI: p53—a jack of all trades but master of none. *Nat Rev Cancer* 9:821-829, 2009. [Actualización que resume la función de la proteína p53.]
- Kalluri R, Zeisberg M: Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 6:392-401, 2006. [Revisión que analiza el papel del estroma en el cáncer.]
- Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E: Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 7:961-967, 2007. [Análisis de los mecanismos de autofagia.]
- Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD: Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11:220-228, 2010. [Revisión de los mecanismos de la inestabilidad genómica, posible desencadenante del cáncer.]
- Perona R: Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. *Clin Transl Oncol* 8:77-82, 2006. [Actualización sobre las vías de señalización en el cáncer.]
- Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome. *Nature* 458:719-724, 2009. [Excelente resumen de las tecnologías de secuenciación de próxima generación y su aplicación al cáncer.]
- Willis SN, Adams JM: Life in the balance: how BH3-only proteins induce apoptosis. *Curr Opin Cell Biol* 17:617-625, 2005. [Revisión de los mecanismos de la apoptosis.]
- Witsch E, Sela M, Yarden Y: Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda)* 25:85-101, 2010. [Actualización de la función de los factores de crecimiento en el cáncer.]

Enfermedades genéticas y pediátricas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

ENFERMEDADES GENÉTICAS 215

Naturaleza de las anomalías genéticas que contribuyen a la enfermedad en el ser humano 216

Mutaciones de genes
codificadores de proteínas 216

Alteraciones de los genes codificadores de proteínas que no son mutaciones 216

Enfermedades mendelianas (enfermedades causadas por defectos en un único gen) 218

Patrones de transmisión de las enfermedades monogénicas 219

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales 220

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican receptores de proteínas o canales 222

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas enzimáticas 227

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas que regulan el crecimiento celular 233

Trastornos multigénicos complejos 234

Enfermedades citogenéticas 234

Anomalías numéricas 235

Anomalías estructurales 235

Características generales de las enfermedades cromosómicas 236

Enfermedades citogenéticas que afectan a los autosomas 237

Enfermedades citogenéticas que afectan a los cromosomas sexuales 239

Enfermedades monogénicas con patrones de herencia atípicos 241

Mutaciones por repeticiones de tripletes: síndrome del cromosoma X frágil 241

Enfermedades causadas por mutaciones en genes mitocondriales 243

Enfermedades causadas por alteraciones de la impronta genómica: síndromes de Prader-Willi y de Angelman 243

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS 245

Anomalías congénitas 245

Etiología 247

Infecciones perinatales 249

Prematuridad y retraso del crecimiento fetal 249

Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido 250

Enterocolitis necrosante 252

Síndrome de muerte súbita del lactante 252

Hidropesía fetal 254

Hidropesía inmunitaria 254

Hidropesía no inmunitaria 255

Tumores y lesiones seudotumorales en la lactancia y la primera infancia 257

Tumores benignos 257

Tumores malignos 258

Diagnóstico molecular de trastornos mendelianos y complejos 263

Diagnóstico molecular de las anomalías del número de copias 263

Detección directa de las mutaciones del ADN mediante análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) 264

Análisis de ligamiento y estudios de asociación pangenómicos 266

Indicaciones para el análisis genético 267

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La finalización del proyecto del genoma humano ha sido un acontecimiento fundamental para el estudio de las enfermedades en el ser humano. Ahora, sabemos que los seres humanos solo tienen unos 25.000 genes codificadores de proteínas, asombrosamente muchos menos de los 100.000 que se calculaba en el pasado y casi la mitad del número de la humilde planta de arroz (*Oryza sativa*). Haber desenmarañado esta «arquitectura genética» promete abrir la puerta para desentrañar los secretos de la enfermedad humana, tanto hereditaria como adquirida, ya que, en último término, todas las enfermedades implican cambios en la estructura o expresión de los genes. Las potentes tecnologías actuales nos permiten aplicar la secuenciación de los genes humanos al análisis de las enfermedades. Por ejemplo, el proyecto genoma humano costó cerca de 3.000 millones de dólares y llevó varios años de trabajo. Actualmente, las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento pueden hacer el mismo trabajo solo en unas semanas y cuestan menos de 10.000 dólares. La generalización de la tecnología y la reducción de costes de la secuenciación

del ácido desoxirribonucleico (ADN) facilitan cada vez más la aplicación de una «medicina personalizada» al tratamiento del cáncer y de otras enfermedades de base genética.

En este capítulo se describen algunas enfermedades del desarrollo y de la edad pediátrica, junto a otras entidades genéticas, ya que varios trastornos pediátricos tienen también un origen genético. No obstante, *hay que tener en cuenta que no todos los trastornos genéticos se manifiestan en la primera o segunda infancia y que, por el contrario, muchas enfermedades pediátricas no tienen un origen genético*. A esta última categoría pertenecen entidades que son consecuencia de la inmadurez de los sistemas orgánicos. En este contexto, es útil aclarar tres términos de uso habitual: hereditario, familiar y congénito. Los trastornos *hereditarios* derivan, por definición, de uno de los progenitores, se transmiten en los gametos de generación en generación y, por tanto, son *familiares*. El término *congénito* solo implica «que está presente en el momento del nacimiento». Es interesante señalar que algunas enfermedades congénitas no son genéticas (p. ej., sífilis congénita) y que, por

otro lado, no todas las entidades genéticas son congénitas; por ejemplo, la expresión de la enfermedad de Huntington comienza después de la tercera o cuarta década de la vida.

NATURALEZA DE LAS ANOMALÍAS GENÉTICAS QUE CONTRIBUYEN A LA ENFERMEDAD EN EL SER HUMANO

Existen diversos tipos de anomalías genéticas que afectan a la estructura y a la función de las proteínas, que alteran la homeostasis celular y contribuyen a la enfermedad.

Mutaciones de genes codificadores de proteínas

Como es bien sabido, el término *mutación* se refiere a cambios permanentes en el ADN. Los que afectan a las células germinales se transmiten a la progenie y pueden dar lugar a enfermedades hereditarias. Las mutaciones de las células somáticas no se transmiten a la progenie, pero son importantes como causa de cánceres y algunas malformaciones congénitas.

En este libro se describen algunas mutaciones en particular, sus efectos y los trastornos más relevantes que provocan. A continuación, citaremos algunos ejemplos de las mutaciones genéticas más frecuentes y sus efectos:

- Las *mutaciones puntuales* son el resultado de la sustitución de una única base nucleotídica por otra diferente, lo que da lugar a la sustitución de un aminoácido por otro en la proteína producida. La mutación de la cadena de β -globina de la hemoglobina que provoca drepanocitosis es un excelente ejemplo de mutación puntual que altera el significado del código genético. En ocasiones, estas mutaciones se denominan *mutaciones de sentido equivocado*.
- Por el contrario, algunas mutaciones puntuales pueden cambiar un codón de aminoácidos por otro de terminación de la cadena, o *codón de terminación*. Estas mutaciones «sin sentido» interrumpen la traducción y, en muchos casos, los ácidos ribonucleicos (ARN) producidos se degradan con rapidez, un fenómeno denominado descomposición mediada por mutaciones sin sentido, en el que se produce muy poca o ninguna proteína.
- Las *mutaciones del marco de lectura* se producen cuando la inserción o delección de uno de esos pares de bases altera el marco de lectura de la cadena de ADN.
- Las *mutaciones con repeticiones de trinucleótidos* pertenecen a una categoría especial, ya que se caracterizan por la amplificación de una secuencia de tres nucleótidos. Aunque la secuencia concreta de nucleótidos que es objeto de la amplificación varía en cada trastorno, todas las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). Por ejemplo, en el síndrome del cromosoma X frágil, el prototipo de esta categoría de trastornos, existen entre 200 y 4.000 repeticiones en tándem de la secuencia CGG con un alelo llamado *FMR1*. En poblaciones normales, el número de repeticiones es pequeño, 29 como media. Las expansiones de las secuencias de trinucleótidos previenen la expresión normal del gen *FMR1*, lo que da lugar a retraso mental. Otra característica distintiva de las mutaciones con repeticiones de trinucleótidos es que son dinámicas (es decir, el grado de amplificación aumenta durante la gametogénesis). Esas características, que se describen con mayor detalle más adelante en este capítulo, influyen en el patrón de herencia y en las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad causada por este tipo de mutaciones.

Alteraciones de los genes codificadores de proteínas que no son mutaciones

Además de las alteraciones que pueden afectar a la secuencia del ADN, los genes codificadores también sufren algunas variaciones estructurales, como en el número de copias (amplificaciones o delecciones), o translocaciones, que dan lugar a la ganancia o pérdida aberrante de una función proteica. Igual que sucede con las mutaciones, las variaciones estructurales pueden afectar a la línea germinal o pueden ser adquiridas en los tejidos somáticos. En muchos casos, las alteraciones patógenas de una línea germinal afectan a una porción contigua de un cromosoma más que a un único gen, como en el síndrome de microdelección 22q, descrito más adelante. En la actualidad, gracias a la tecnología de micromatrices, que permite evaluar variaciones en el número de copias de ADN en el conjunto del genoma con una resolución muy alta, se sabe que existen alteraciones estructurales patógenas en trastornos frecuentes como el autismo. A menudo, los cánceres contienen alteraciones estructurales adquiridas en las células somáticas, con amplificaciones, delecciones y translocaciones. El denominado cromosoma Philadelphia —una translocación t(9;22) que se produce entre los genes *BCR* y *ABL* en la leucemia mieloide crónica (v. capítulo 11)— es un ejemplo clásico.

Secuencia y variaciones en el número de copias (polimorfismos)

Una sorprendente revelación derivada de los recientes avances de la genómica es que, como media, dos personas cualesquiera comparten más del 99,5% de sus secuencias de ADN. Por tanto, la notable diversidad del ser humano está codificada en menos del 0,5% de nuestro ADN. Aunque es un porcentaje pequeño cuando se compara con el total de las secuencias de nucleótidos, este 0,5% representa 15 millones de pares de bases. Las dos formas más frecuentes de variaciones de ADN (polimorfismos) en el genoma humano son los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single-nucleotide polymorphism*) y las variaciones del número de copias (CNV, del inglés *copy number variations*).

- Los SNP representan la variación de las posiciones de un solo nucleótido aislado y son casi siempre bialélicos (es decir, una de las dos únicas opciones que existen en un lugar dado dentro de la población, como A o T). Se ha hecho todo lo posible para crear mapas de SNP en el genoma humano. Gracias a ese esfuerzo, se han identificado más de seis millones de SNP en el ser humano, muchos de los cuales presentan una amplia variación en su frecuencia de presentación en distintas poblaciones. Los SNP pueden producirse en cualquier lugar del genoma (dentro de los exones o los intrones, o en regiones intergénicas) —pero menos del 1% afecta a regiones codificadoras—. Las variaciones de la secuencia de codificación son importantes, ya que podrían alterar el producto génico y predisponer a la aparición de diferencias fenotípicas o de una enfermedad. No obstante, con mucha mayor frecuencia, el SNP es solo un marcador que se hereda simultáneamente con un gen asociado a la enfermedad como consecuencia de la proximidad física. Dicho de otra manera, existe un desequilibrio de ligamiento entre el SNP y el factor genético causante. Existe cierto optimismo ante la posibilidad de utilizar grupos de SNP como marcadores fiables del riesgo de enfermedades complejas multigénicas, como la diabetes de tipo 2 y la hipertensión, y de que la identificación de esas variantes permita desarrollar procedimientos para la prevención de enfermedades (descritos más adelante).
- Las CNV son una forma de variación genética identificada recientemente, consistente en un número variable de

prolongaciones contiguas de ADN de gran tamaño, desde 1.000 a millones de pares de bases. En algunos casos, esos lugares son, como los SNP, bialélicos y simples duplicaciones o deleciones en un subgrupo de la población, pero en otros casos son reordenamientos más complejos del material genómico que afectan a varios alelos en el ser humano. Actualmente, se estima que las CNV son responsables de entre 5 y 24 millones de diferencias en las secuencias de pares de bases entre dos personas cualesquiera. Aproximadamente el 50% de las CNV afectan a secuencias codificadoras de genes, por lo que pueden explicar gran parte de la diversidad fenotípica humana. La representación de algunas familias de genes está sobredimensionada en ciertas regiones afectadas por CNV e inducen genes implicados en el sistema inmunitario y en el sistema nervioso. Se acepta que la diversidad del número de copias de estas familias de genes es fruto de un importante proceso de selección evolutiva, ya que podrían mejorar la adaptación del ser humano ante el cambio de los factores ambientales.

Cambios epigénéticos

Los cambios *epigénéticos* son los que implican la modulación de la expresión de un gen o una proteína en ausencia de alteraciones de la secuencia de ADN (es decir, una mutación) o una estructura del gen codificador. La regulación epigénética tiene una importancia fundamental durante el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos completamente desarrollados. Un mecanismo central que se utiliza para la regulación epigénica es la metilación de residuos de citosina en los promotores genéticos —que presentan una metilación muy intensa, por lo que se hacen inaccesibles a la ARN polimerasa y provocan el silenciamiento de la transcripción—. En muchos cánceres humanos es frecuente observar la metilación del promotor y el silenciamiento de los genes supresores tumorales (v. capítulo 5), lo que permite el crecimiento y la proliferación sin control de las células. Otro importante participante de la regulación epigénica de la transcripción afecta a la familia de *proteínas histonas*, que son componentes de unas estructuras llamadas nucleosomas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Las proteínas histonas sufren varias modificaciones reversibles (p. ej., metilación o acetilación) que afectan a la estructura secundaria y terciaria del ADN y, por tanto, a la transcripción génica. Como era de esperar, las anomalías de la modificación de histonas se observan en muchas enfermedades adquiridas, como el cáncer, y provocan alteraciones en la regulación de la transcripción. El silenciamiento epigénico fisiológico que se produce durante el desarrollo se denomina *impronta genómica* y más adelante se describen algunos trastornos relacionados.

Alteraciones de los ARN no codificadores

Vale la pena recordar que, hasta hace poco, el objetivo principal de la caza de genes era descubrir los genes que codifican proteínas. No obstante, los estudios más recientes indican que hay un número muy importante de genes que no codifican proteínas; a pesar de ello, los productos no codificadores de esos genes —denominados «ARN no codificadores (ARNnc)»— desempeñan algunas funciones reguladoras importantes. Aunque hay muchas familias distintas de ARNnc, a continuación solo expondremos dos ejemplos: las moléculas pequeñas de ARN, llamadas *micro-ARN (mi-ARN)*, y los *ARN largos no codificadores (ARNlnc)* (estos últimos comprenden ARNnc >200 nucleótidos de longitud). A diferencia de los ARN mensajeros (ARNm), los mi-ARN no codifican proteínas, sino que inhiben la traducción de los ARNm objetivo a sus proteínas correspondientes. El silenciamiento postranscripcional de la expresión génica mediante los mi-ARN queda conservado en todas las formas vivas, desde las plantas hasta el ser humano, y, por tanto, es un mecanismo fundamental

de la regulación génica. Dada su importante influencia en la regulación génica, los mi-ARN tienen cada vez mayor importancia para comprender las vías de desarrollo, tanto en condiciones normales como patológicas, como en el caso de cáncer. Andrew Fire y Craig Mello recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2006 por su trabajo sobre los mi-ARN.

Actualmente, se calcula que, en el ser humano, hay unos 1.000 genes que codifican mi-ARN, cuya transcripción produce el transcrito primario de mi-ARN (pri-mi-ARN), que es procesado dentro del núcleo para formar otra estructura denominada pre-mi-ARN (fig. 6-1). Con la ayuda de proteínas transportadoras

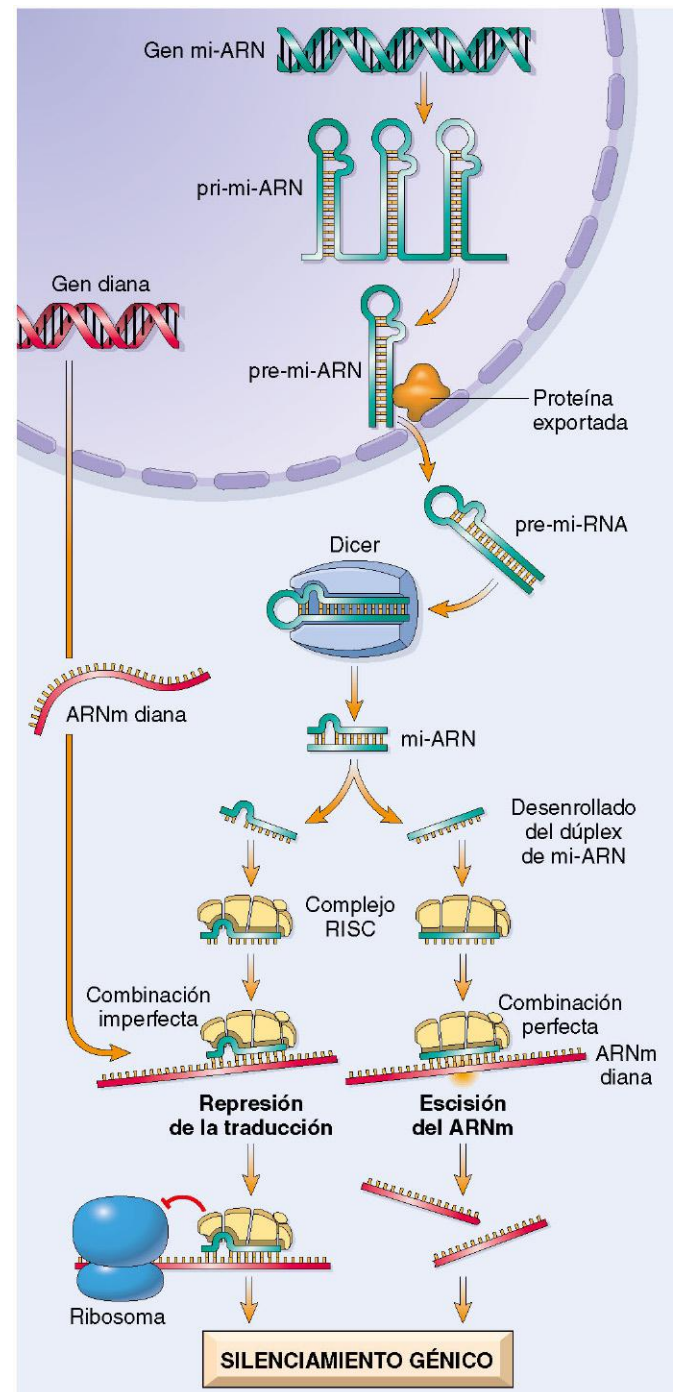


Figura 6-1 Generación de mi-ARN y su modo de acción en la regulación de la función génica. Pre-mi-ARN, precursor del mi-ARN; pri-mi-ARN, transcrito primario de mi-ARN; RISC, complejo silenciador inducido por ARN.

específicas, este pre-mi-ARN es exportado hacia el citoplasma, donde sufre más «cortes» por una enzima, adecuadamente llamada cortadora (*dicer*), y genera mi-ARN maduros que miden entre 21 y 30 nucleótidos de longitud (de ahí su denominación como *micro*-). En esta fase, el mi-ARN aún es de doble cadena, pero, a continuación, sufre un proceso de desenrollamiento y cada cadena simple de la pareja se incorpora en un complejo de multi-proteínas denominado complejo silenciador inducido por ARN (RISC, del inglés *RNA-induced silencing complex*). El apareamiento de bases entre la cadena de mi-ARN y su ARNm objetivo dirige el RISC para provocar la escisión del ARNm o para reprimir su traducción. De esta forma, el gen del cual procedía el ARNm objetivo se silencia (en un estado postranscripcional). Dado que el número de genes de mi-ARN es mucho menor que el de los que codifican proteínas, se deduce que un mi-ARN dado puede silenciar muchos genes objetivo. Todos los ARNm contienen una secuencia en su región 3' no traducida (UTR), conocida como secuencia semilla (*seed*), que determina la especificidad de la unión del mi-ARN y del silenciamiento génico.

Otras especies de ARN de silenciamiento génico, llamado ARN pequeño de interferencia (ARNpi), actúa de una forma bastante parecida a la del mi-ARN, aunque, a diferencia de este último, los precursores del ARNpi son introducidos en la célula por los investigadores. Su procesamiento mediante la enzima cortadora y su funcionalidad mediante el RISC son, esencialmente, parecidos a los que se describen para el mi-ARN. Los ARNpi sintéticos se han convertido en herramientas poderosas para estudiar la función génica en el laboratorio y se están desarrollando como posibles agentes terapéuticos para silenciar genes específicos, como los oncogenes, cuyos productos están involucrados en la transformación neoplásica.

En estudios recientes se ha descubierto todo un universo aún sin explorar de ARNlnc (según algunos cálculos, el número de ARNlnc puede ser entre 10 y 20 veces mayor que el de ARNm codificadores), y sus posibles funciones en el genoma humano podrían explicar por qué el ser humano se encuentra en el vértice de la pirámide evolutiva, a pesar del número relativamente pequeño de genes codificadores. Los ARNlnc modulan la expresión génica de muchas formas; por ejemplo, pueden unirse a regiones de cromatina, lo que restringe el acceso de la ARN polimerasa hacia los genes codificadores incluidos en la región. Uno de los ejemplos mejor conocidos de ARNlnc es XIST, que se transcribe desde el cromosoma X y desempeña una función esencial en la inactivación fisiológica del cromosoma X (v. más adelante). El propio XIST escapa a la inactivación realizada por el cromosoma X, pero forma una «capa» represiva en el mismo a partir del que se transcribe, con el consiguiente silenciamiento génico. En los nuevos estudios se resalta la participación de los ARNlnc en varias enfermedades que afectan al ser humano, desde la aterosclerosis al cáncer.

Tras esta breve revisión de la naturaleza de las anomalías que contribuyen a la patogenia de las enfermedades humanas, podemos dirigir nuestra atención a las tres categorías principales de los trastornos genéticos: 1) los relacionados con genes mutantes de efecto grande; 2) enfermedades con herencia multigénica compleja (en ocasiones, conocidas como trastornos multifactoriales), y 3) los asociados a aberraciones cromosómicas. La primera categoría, correspondiente a los a veces denominados *trastornos mendelianos*, comprende muchas afecciones poco frecuentes, como las tesarismosis y los errores congénitos del metabolismo, todos ellos resultantes de mutaciones monogénicas que tienen un importante efecto. La mayoría de esas afecciones son hereditarias y familiares. La segunda categoría comprende algunos de los trastornos más frecuentes en el ser humano, como la hipertensión y la diabetes mellitus. La herencia multifactorial, o compleja, implica que hay factores tanto genéticos como ambientales que influyen en la expresión de una característica fenotípica o enfermedad. La tercera categoría corresponde a los

trastornos secundarios a anomalías numéricas o estructurales en los cromosomas.

A esas tres categorías conocidas es necesario añadir un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas, que, al igual que los trastornos mendelianos, incluye genes sencillos pero que no siguen las reglas de herencia mendeliana simple. Esos trastornos monogénicos que siguen patrones de herencia no clásicos comprenden enfermedades secundarias a mutaciones por repetición de tripletes o por mutaciones del ADN mitocondrial y otras en las que la transmisión depende de un fenómeno epigénico denominado *impronta genómica*. Cada una de esas cuatro categorías se describe por separado.

ENFERMEDADES MENDELIANAS (ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEFECTOS EN UN ÚNICO GEN)

Los defectos de un único gen (mutaciones) siguen los bien conocidos patrones de herencia mendeliana (tablas 6-1 y 6-2). Aunque tomadas individualmente son raras, en conjunto representan, aproximadamente, el 1% de los ingresos hospitalarios de adultos y cerca del 6-8% de los pediátricos. A continuación se mencionan algunos principios y excepciones importantes que hay que tener en cuenta en los trastornos mendelianos:

- Las mutaciones que implican un único gen siguen uno de tres patrones de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X.
- Una mutación de un único gen puede ocasionar muchos efectos fenotípicos (*pleotropía*) y, al contrario, mutaciones en distintos locus genéticos pueden producir un mismo rasgo (*heterogeneidad genética*). Por ejemplo, el síndrome de Marfan, que se debe a un defecto básico en el tejido conjuntivo, se asocia a efectos

Tabla 6-1 Prevalencia estimada de enfermedades mendelianas seleccionadas en los lactantes nacidos vivos

Enfermedad	Prevalencia estimada
Autosómica dominante	
Hipercolesterolemia familiar	1 de 500
Poliquistosis renal	1 de 1.000
Esferocitosis hereditaria	1 de 5.000 (norte de Europa)
Síndrome de Marfan	1 de 5.000
Enfermedad de Huntington	1 de 10.000
Autosómica recesiva	
Drepanocitosis	1 de 500 (afroamericanos estadounidenses)*
Fibrosis quística	1 de 3.200 (caucásicos estadounidenses)
Enfermedad de Tay-Sachs	1 de 3.500 (judíos askenazíes estadounidenses, francocanadienses)
Fenilcetonuria	1 de 10.000
Mucopolisacaridosis (todos los tipos)	1 de 25.000
Tesarismosis del glucógeno (todos los tipos)	1 de 50.000
Galactosemia	1 de 60.000
Ligada al cromosoma X	
Distrofia muscular de Duchenne	1 de 3.500 (hombres estadounidenses)
Hemofilia	1 de 5.000 (hombres estadounidenses)

*La prevalencia del rasgo drepanocítico en heterocigotos es de 1 de cada 12 para los afroamericanos estadounidenses.

Tabla 6-2 Bases bioquímicas y patrón de herencia de algunos trastornos mendelianos

Enfermedad	Proteína anómala	Tipo o función de la proteína
Herencia autosómica dominante		
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de lipoproteínas de baja densidad	Transporte del receptor
Síndrome de Marfan	Fibrilina	Soporte estructural: matriz extracelular
Síndrome de Ehlers-Danlos*	Colágeno	Soporte estructural: matriz extracelular
Esferocitosis hereditaria	Espectrina, anquirina o proteína 4.1	Soporte estructural: membrana de los eritrocitos
Neurofibromatosis, tipo I	Neurofibromina I (NF-1)	Regulación del crecimiento
Poliquistosis renal del adulto	Poliquistina I (PKD-1)	Interacciones célula-célula y célula-matriz
Herencia autosómica recesiva		
Fibrosis quística	Regulador transmembranoso de la fibrosis quística	Canales iónicos
Fenilcetonuria	Fenilalanina hidroxilasa	Enzima
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa	Enzima
Inmunodeficiencia combinada grave	Adenosina desaminasa	Enzima
Talasemias α y β [†]	Hemoglobina	Transporte de oxígeno
Drepanocitosis [†]	Hemoglobina	Transporte de oxígeno
Herencia recesiva ligada al cromosoma X		
Hemofilia A	Factor VIII	Coagulación
Distrofia muscular de Duchenne/Becker	Distrofina	Soporte estructural: membrana celular
Síndrome del cromosoma X frágil	FMRP	Traducción del ARN

*Algunas variantes del síndrome de Ehlers-Danlos tienen un patrón de herencia autosómico recesivo.

[†]Aunque para la aparición de un cuadro completo se necesitan mutaciones en ambos alelos, los pacientes heterocigóticos de talasemia y drepanocitosis pueden presentar una enfermedad clínica leve. Por tanto, esos trastornos en ocasiones se clasifican como entidades «autosómicas codominantes».

diseminados que afectan al esqueleto, a los ojos y al aparato cardiovascular, derivados todos ellos de la mutación en el gen que codifica la fibrilina, un componente de los tejidos conjuntivos. Por otro lado, la retinitis pigmentaria, un trastorno hereditario asociado a la pigmentación retiniana anómala y al consiguiente trastorno visual, puede estar causada por diferentes tipos de mutaciones. El reconocimiento de la heterogeneidad genética es importante no solo para el consejo genético, sino que también facilita la comprensión de la patogenia de enfermedades frecuentes como la diabetes mellitus (v. capítulo 19).

- Cada vez es más frecuente reconocer que incluso las enfermedades «monogénicas» conocidas están influidas por la herencia de otros lugares genéticos, llamados genes *modificadores*. Como se comenta más adelante en la sección «Fibrosis quística», esos lugares modificadores pueden afectar a la gravedad o a la extensión de la enfermedad.
- El uso de un cribado genético prenatal proactivo en poblaciones de alto riesgo (p. ej., personas de ascendencia de judíos asquenazíes) ha reducido significativamente la incidencia (v. tabla 6-1) de algunos trastornos genéticos, como la enfermedad de Tay-Sachs.

Patrones de transmisión de las enfermedades monogénicas

Enfermedades de herencia autosómica dominante

Los trastornos autosómicos dominantes se manifiestan en el estado heterocigótico, de tal forma que al menos uno de los progenitores de un caso índice habitualmente está afectado; afectan tanto a los hombres como a las mujeres, y ambos sexos pueden transmitir la enfermedad. Cuando una persona afectada tiene descendencia con otra no afectada, cada hijo tiene una probabilidad del 50% de padecer el trastorno. Las siguientes características también pertenecen a las enfermedades autosómicas dominantes:

- En cada una de las enfermedades autosómicas dominantes, los progenitores de algunos pacientes no están afectados. En estos casos, la enfermedad se debe a mutaciones nuevas que afectan al ovocito o al espermatozoide del que derivan. Los otros descendientes de estos progenitores no estarán afectados ni tendrán un riesgo aumentado de desarrollar la enfermedad.
- Las características clínicas pueden modificarse por una penetrancia reducida y una expresividad variable. Algunos individuos heredan el gen mutado, pero son fenotípicamente normales. Esto se denomina *penetrancia reducida*. Las variables que afectan a la penetrancia no se comprenden totalmente. Al contrario que la penetrancia, si un rasgo se ve en todos los individuos portadores del gen mutado pero se expresa de manera distinta entre esos individuos, el fenómeno se denomina *expresividad variable*. Por ejemplo, las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo 1 varían desde manchas marrones en la piel a tumores múltiples y deformidades esqueléticas.
- En muchas enfermedades, la edad de comienzo está retrasada, y los síntomas y signos no aparecen hasta la edad adulta (como en la enfermedad de Huntington).
- En los trastornos autosómicos dominantes, un 50% de la reducción del producto génico normal se asocia a síntomas clínicos. Puesto que la pérdida del 50% de la actividad enzimática puede quedar compensada, los genes implicados normalmente no codifican proteínas enzimáticas, pero, en su lugar, se dividen en otras dos categorías de proteínas:
 - Aquellas implicadas en la regulación de vías metabólicas complejas, a menudo sujetas a control por retroalimentación (p. ej., receptores de membrana y proteínas transportadoras). Un ejemplo de esto es la hipercolesterolemia familiar, que es el resultado de la mutación en el gen del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (descrito más adelante).

- Proteínas estructurales clave, como el colágeno y componentes del citoesqueleto de la membrana de los eritrocitos (p. ej., espectrina).

Los mecanismos bioquímicos por los que la reducción del 50% en la concentración de tales proteínas produce un fenotipo anómalo no están del todo aclarados. En algunos casos, especialmente cuando los genes codifican subunidades o una proteína multimérica, el producto del alelo mutado puede interferir en el ensamblaje de un multímero funcionalmente normal. Por ejemplo, la molécula del colágeno es un trímero en el que tres cadenas de colágeno se disponen en una configuración helicoidal. Incluso con una única cadena de colágeno mutada, no se pueden formar los trímeros normales de colágeno y de ahí que haya una marcada deficiencia de colágeno. De esta forma, el alelo mutado se denomina *dominante negativo*, puesto que impide la función de un alelo normal. Este efecto viene ilustrado por algunas formas de osteogenia imperfecta (v. capítulo 20).

Enfermedades de herencia autosómica recesiva

Las enfermedades autosómicas recesivas representan el mayor grupo de enfermedades mendelianas. Ocurren cuando ambos alelos de un locus genético dado están mutados; por tanto, estos trastornos se caracterizan por los siguientes datos: 1) habitualmente el rasgo no afecta a los progenitores, pero los descendientes pueden mostrar la enfermedad; 2) la descendencia tiene una probabilidad del 25% de estar afectada (es decir, el riesgo de recidiva es del 25% para cada nacimiento), y 3) si el gen mutado ocurre con una frecuencia baja en la población, existe una alta probabilidad de que el sujeto sea el producto de una pareja consanguínea.

A diferencia de las enfermedades autosómicas dominantes, las siguientes características generalmente se aplican a la mayoría de los trastornos autosómicos recesivos:

- La expresión del defecto tiende a ser más uniforme que en las enfermedades autosómicas dominantes.
- La penetrancia completa es frecuente.
- El inicio de la enfermedad es temprano.
- Aunque ocurren nuevas mutaciones de trastornos recesivos, rara vez se detectan clínicamente. Puesto que el individuo afectado es un heterocigoto asintomático, pueden pasar varias generaciones antes de que los descendientes de esa persona se emparejen con otros heterocigotos y tengan un hijo afectado.
- En muchos casos, las proteínas enzimáticas resultan afectadas por la mutación. En los heterocigotos, se sintetizan cantidades iguales de enzima normal y defectuosa. Habitualmente, el «margen de seguridad» natural asegura que las células con la mitad de su contenido enzimático funcionen con normalidad.

Enfermedades ligadas al cromosoma X

Todas las enfermedades asociadas al sexo están ligadas al cromosoma X. Por el momento no se conocen trastornos ligados al cromosoma Y. Salvo por los determinantes que dictan la diferenciación masculina, la única característica que puede localizarse en el cromosoma Y es el atributo de orejas peludas, lo cual no es nada que pueda catalogarse de devastador. La mayoría de las enfermedades ligadas al cromosoma X son *recesivas* y se caracterizan por las siguientes características:

- Se transmiten por portadoras femeninas heterocigóticas solamente a los hijos del sexo masculino, que, por supuesto, son hemicigóticos para el cromosoma X.
- No es muy frecuente que las mujeres heterocigóticas expresen una modificación completa del fenotipo, ya que su alelo

pareado es normal. Aunque uno de los cromosomas X está inactivado en las mujeres (v. a continuación), este proceso de inactivación es *aleatorio* y suele permitir la manifestación de un número suficiente de células que expresan el alelo normal.

- Un hombre afectado no transmite el trastorno a sus hijos del sexo masculino, pero todas sus hijas serán portadoras. Los hijos de mujeres heterocigóticas tienen una probabilidad del 50% de recibir el gen mutado.

RESUMEN

Patrones de transmisión de las enfermedades monogénicas

- Las enfermedades autosómicas dominantes se caracterizan por la expresión en un estado heterocigótico; afectan por igual a hombres y mujeres, y ambos sexos pueden transmitir el trastorno.
- Las proteínas enzimáticas no están afectadas en las enfermedades autosómicas dominantes, sino que, en su lugar, lo están las proteínas receptoras y estructurales.
- Las enfermedades autosómicas recesivas ocurren cuando ambas copias de un gen están mutadas y con frecuencia implican proteínas enzimáticas. Afectan por igual a hombres y mujeres.
- Las enfermedades ligadas al cromosoma X las transmiten mujeres heterocigóticas a sus hijos del sexo masculino, que manifiestan el trastorno. Por lo general, las mujeres portadoras están protegidas, debido a la inactivación aleatoria de un cromosoma X.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas estructurales

Síndrome de Marfan

En el síndrome de Marfan, un trastorno del tejido conjuntivo de herencia autosómica dominante, la anomalía bioquímica básica es una mutación que afecta a la fibrilina. Esta glucoproteína, segregada por los fibroblastos, es el principal componente de las microfibrillas que se encuentran en la matriz extracelular. Las microfibrillas sirven como soporte para el depósito de tropoelastina, un componente integral de las fibras elásticas. Aunque las microfibrillas se distribuyen ampliamente por el cuerpo, son particularmente abundantes en la aorta, los ligamentos y las zónulas ciliares, que actúan como soporte para el cristalino ocular. En consecuencia, esos tejidos son los que se afectan predominantemente en el síndrome de Marfan.

La fibrilina se codifica por el gen *FBN1*, que se localiza en el locus cromosómico 15q21. Las mutaciones del gen *FBN1* se encuentran en todos los pacientes con síndrome de Marfan. No obstante, aún no es factible establecer el diagnóstico molecular del síndrome de Marfan, ya que se han encontrado más de 600 mutaciones causantes diferentes del gen *FBN1*, que es un gen de gran tamaño. Como los heterocigotos tienen síntomas clínicos, se deduce que la proteína fibrilina mutante debe actuar como dominante negativo al prevenir el ensamblaje de las microfibrillas normales. Se calcula una prevalencia de síndrome de Marfan de 1 caso por cada 5.000 habitantes. Aproximadamente el 70-85% de los casos son familiares, y el resto, esporádicos, apareciendo por las mutaciones *FBN1 de novo* de las células germinales de los progenitores.

Aunque muchas de las anomalías del síndrome de Marfan pueden explicarse a partir del fracaso estructural del tejido conjuntivo, algunas, como el crecimiento excesivo de los huesos, son difíciles de relacionar con la pérdida simple de fibrilina. En estudios recientes se ha sugerido que la pérdida de microfibrillas da lugar a una activación anómala y excesiva de la citocina factor transformador del crecimiento β (TGF- β), ya que las microfibrillas normales lo secuestran y controlan su biodisponibilidad. La señalización excesiva mediante TGF- β presenta efectos nocivos en el desarrollo del músculo liso vascular y en la integridad de la matriz extracelular. Para apoyar esta hipótesis, las mutaciones del receptor de tipo II de TGF- β dan lugar a un síndrome relacionado, el llamado síndrome de Marfan de tipo 2 (MFS2). Es interesante que se haya demostrado que los antagonistas del receptor de angiotensina, que inhiben la actividad del TGF- β , mejoren la función aórtica y cardíaca en modelos de ratón de síndrome de Marfan, y actualmente se encuentran en fase de evaluación en estudios clínicos.

MORFOLOGÍA

Las **anomalías esqueléticas** son la característica más evidente del síndrome de Marfan. Los pacientes tienen una constitución delgada y longilínea, con piernas, brazos y dedos (aracnodactilia) demasiado largos. Además, presentan paladar con arco alto e hiperextensibilidad de las articulaciones. También pueden verse varias deformaciones de la columna, con cifoescoliosis grave. El tórax está deformado y muestra *pectus excavatum* (es decir, esternón hundido) o *pectus carinatum* (deformidad «en pecho de paloma»). La **anomalía ocular** más característica es la subluxación bilateral del cristalino, secundaria a la debilidad de sus ligamentos suspensorios (**ectopia del cristalino**). Esta alteración es tan poco frecuente en las personas que no tienen esta enfermedad genética, que el hallazgo de la ectopia bilateral del cristalino plantea la posibilidad diagnóstica del síndrome de Marfan. Más grave es, no obstante, la afectación del **aparato cardiovascular**. La fragmentación de las fibras elásticas en la capa media de la aorta predispone a los pacientes afectados a presentar una dilatación aneurismática con disección aórtica (v. capítulo 9). Esas anomalías, que se conocen como **necrosis quística de la media**, no son específicas de este síndrome, ya que pueden verse lesiones similares en la hipertensión y con el envejecimiento. La pérdida del soporte de la capa media provoca la dilatación del anillo valvular aórtico, con la consiguiente insuficiencia aórtica. Además, las válvulas cardíacas, en especial la mitral, pueden ser excesivamente distensibles e insuficientes (**síndrome de la válvula redundante**), con prolapso de la válvula mitral e insuficiencia cardíaca congestiva (v. capítulo 10). La muerte por rotura aórtica puede producirse a cualquier edad y, de hecho, es la causa de fallecimiento habitual en pacientes con este síndrome. Con menor frecuencia, la insuficiencia cardíaca es el episodio terminal.

Aunque las lesiones descritas son típicas del síndrome de Marfan, no se ven en todos los casos. Hay una amplia variación en la expresión clínica y algunos pacientes pueden mostrar lesiones predominantemente cardiovasculares con mínimas alteraciones esqueléticas u oculares. Se piensa que la expresividad variable está relacionada con diferentes mutaciones alélicas en el gen *FBN1*.

Síndromes de Ehlers-Danlos

Los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) son un grupo de enfermedades que se caracterizan por defectos en la síntesis o en la estructura del colágeno. Todos son trastornos monogénicos, pero el modo de herencia comprende patrones de herencia

autosómica dominante y recesiva. Se debe recordar que hay aproximadamente 30 tipos distintos de colágeno, todos con distribuciones tisulares características, y son productos de distintos genes. Hasta cierto punto, la heterogeneidad clínica de los SED puede explicarse por mutaciones en diferentes genes del colágeno.

Se han reconocido al menos seis variantes clínicas y genéticas de SED. Puesto que el colágeno defectuoso está presente en todas las variantes, algunas características clínicas son comunes a todos ellos.

Como cabría esperar, los tejidos ricos en colágeno, como la piel, los ligamentos y las articulaciones, frecuentemente están afectados en la mayoría de las variantes de SED. Como las fibras de colágeno anómalas carecen de una fuerza de tensión adecuada, *la piel es hiperextensible, y las articulaciones, hipermóviles*. Estas características permiten contorsiones grotescas, como llevar el pulgar hacia atrás hasta tocarse el antebrazo y doblar la rodilla hacia delante para crear casi un ángulo recto. De hecho, se cree que la mayoría de los contorsionistas presentan uno de los SED; sin embargo, la predisposición a la luxación articular es uno de los precios a pagar por este virtuosismo. *La piel es extraordinariamente extensible, extremadamente frágil y vulnerable al traumatismo*. Las lesiones menores producen defectos de cicatrización y la reparación o cualquier intervención quirúrgica se realiza con gran dificultad debido a la falta de una fuerza de tensión normal. El defecto básico en el tejido conjuntivo puede conllevar complicaciones internas graves, incluidas la rotura del colon y de las arterias grandes (SED vascular); la fragilidad ocular, con rotura de la córnea y desprendimiento de retina (SED con cifoescoliosis), y las hernias diafragmáticas (SED clásico), entre otros.

Las bases moleculares de tres de las variantes más frecuentes son las siguientes:

- *Deficiencia de la enzima lisilo hidroxilasa*. La disminución de la hidroxilación de los residuos lisilo en el colágeno de tipos I y III interfiere en la formación de entrecruzamientos de las moléculas de colágeno. Como cabría esperar, esta variante (SED con cifoescoliosis), resultado de una deficiencia enzimática, es una enfermedad con herencia autosómica recesiva.
- *Deficiencia de la síntesis del colágeno de tipo III como resultado de mutaciones que afectan al gen COL3A1*. Esta variante (tipo vascular) se hereda como un trastorno autosómico dominante y se caracteriza por debilidad de los tejidos ricos en colágeno de tipo III (p. ej., vasos sanguíneos, pared intestinal), lo que los predispone a la rotura.
- *La síntesis deficitaria de colágeno de tipo V* debida a mutaciones de *COL5A1* y *COL5A2* se hereda como un trastorno autosómico dominante con SED clásico.

RESUMEN

Síndrome de Marfan

- El síndrome de Marfan está causado por una mutación en el gen *FBN1* que codifica la fibrilina, que se requiere para la integridad estructural de los tejidos conjuntivos.
- Los principales tejidos afectados son el esqueleto, los ojos y el aparato cardiovascular.
- Entre las características clínicas se encuentran talla alta, dedos largos, subluxación bilateral del cristalino, prolapso de la válvula mitral, aneurisma aórtico y disección aórtica.
- Se están desarrollando estudios clínicos con fármacos que inhiben la señalización de TGF- β , como los antagonistas del receptor de angiotensina, ya que se ha demostrado que mejoran la función aórtica y cardíaca en modelos de ratón.

Síndromes de Ehlers-Danlos

- Hay seis variantes de SED, caracterizados todos ellos por defectos de la síntesis o del ensamblaje del colágeno. Cada una de ellas se debe a una mutación distinta.
- El cuadro clínico puede consistir en piel hiperextensible y frágil, vulnerable a los traumatismos, articulaciones excesivamente móviles y roturas que afectan al colon, a la córnea o a las grandes arterias. Las heridas cicatrizan mal.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican receptores de proteínas o canales

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es uno de los trastornos mendelianos más frecuentes, ya que se calcula que, en su forma heterocigótica, tiene una incidencia de 1 caso por cada 500 habitantes. Se debe a una mutación en el gen *LDLR* que codifica el receptor de las LDL, la forma en que se transporta el 70% del colesterol plasmático total. A continuación, revisaremos brevemente la síntesis y el transporte del colesterol.

Metabolismo normal del colesterol. El colesterol puede derivar de la dieta o de la síntesis endógena. Los triglicéridos y el colesterol de la dieta se incorporan a los quilomicrones en la mucosa intestinal, que drena a través de los vasos linfáticos intestinales a la sangre. Los quilomicrones son hidrolizados por una lipoproteína lipasa endotelial en los capilares del músculo y de la grasa. Los restos de los quilomicrones, ricos en colesterol, son llevados al hígado. Parte del colesterol entra en el conjunto metabólico (descrito más adelante) y parte es excretado como colesterol libre o ácidos biliares en el tracto biliar. La síntesis endógena de colesterol y LDL comienza en el hígado (fig. 6-2). El primer paso en la síntesis de las LDL es la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos, por el hígado hacia el torrente sanguíneo. En los capilares del tejido adiposo y el músculo, las partículas de VLDL sufren una lipólisis y se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). En comparación con las VLDL, en las IDL el contenido en triglicéridos está disminuido, y el de ésteres de colesterol, enriquecido, pero las IDL retienen en su superficie dos de las tres apolipoproteínas asociadas a las VLDL, la B-100 y la E. El metabolismo posterior de las IDL sigue dos vías: la mayor parte de las partículas de IDL son captadas por el hígado mediante el receptor de LDL, descrito más adelante; otras son convertidas en LDL ricas en colesterol mediante una pérdida adicional de triglicéridos y de apolipoproteína E. En los hepatocitos, las IDL son recicladas para generar VLDL.

Dos tercios de las partículas LDL resultantes son metabolizadas por la vía del receptor de LDL, y el resto, por un receptor para la LDL oxidada (receptor eliminador), descrito más adelante. El receptor LDL se une a las apolipoproteínas B-100 y E y, por tanto, está implicado en el transporte de LDL e IDL. Aunque los receptores de LDL tienen una distribución amplia, aproximadamente el 75% se localizan en los hepatocitos, de manera que el hígado desempeña una función extremadamente importante en el metabolismo de las LDL. El primer paso en el transporte de LDL mediado por receptor implica la unión a este en la superficie celular, seguido de la internación endocítica denominada «vesículas recubiertas de clatrina» (fig. 6-3). Dentro de la célula, las vesículas endocíticas se funden con los lisosomas y la molécula de LDL se degrada enzimáticamente, y finalmente, produce la liberación de colesterol libre al citoplasma. El colesterol no solamente se utiliza en la síntesis de la membrana celular, sino que también forma parte de la

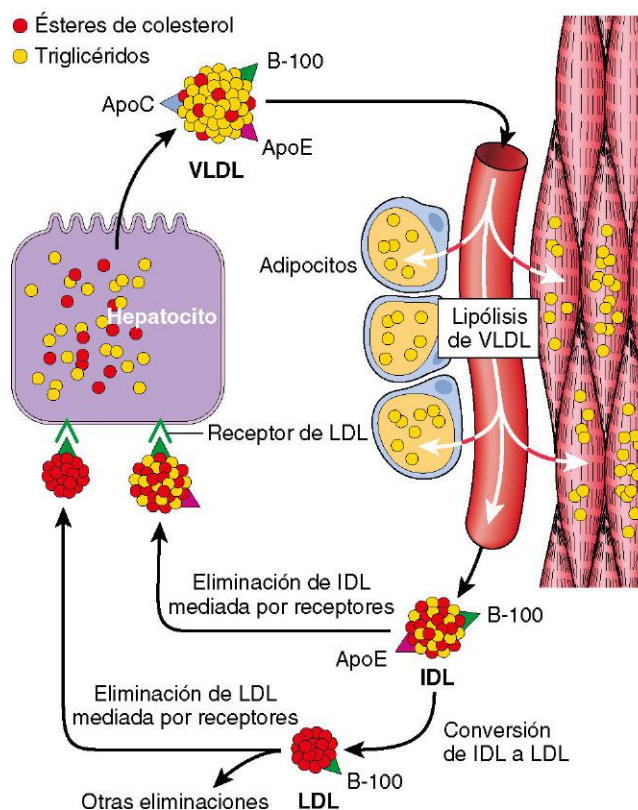


Figura 6-2 Metabolismo de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y función del hígado en su síntesis y eliminación. La lipólisis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por la lipoproteína lipasa en los capilares libera triglicéridos, que son almacenados en los adipocitos y utilizados como fuente de energía en los músculos esqueléticos. Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) se quedan en el torrente sanguíneo y son captadas por el hígado.

homeostasis intracelular de colesterol mediante un complejo sistema de control por retroalimentación:

- Suprime la síntesis de colesterol inhibiendo la actividad de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), que es la limitante en la vía sintética.
- Activa la formación de ésteres de colesterol para el depósito del exceso de colesterol.
- Inhibe la síntesis de los receptores de la superficie celular de LDL, protegiendo así las células de la acumulación excesiva de colesterol.

El transporte de LDL por los receptores eliminadores, descritos antes, parece tener lugar en las células del sistema mononuclear fagocítico y, posiblemente, en otras células. Los monocitos y macrófagos tienen receptores para las LDL modificadas químicamente (p. ej., acetiladas u oxidadas). La cantidad catabolizada por esta vía del «receptor eliminador» está directamente relacionada con la concentración plasmática de colesterol.

PATOGENIA DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

En la hipercolesterolemia familiar, las mutaciones en la proteína receptora de LDL alteran el transporte intracelular y el catabolismo de las LDL, con lo que se produce una acumulación de colesterol LDL en el plasma. Además, la ausencia de receptores de LDL sobre la superficie de los hepatocitos también altera el transporte de las IDL dentro del hígado y, de esta manera, una mayor proporción de IDL plasmática se convierte en LDL. Por

tanto, los pacientes con hipercolesterolemia familiar desarrollan concentraciones excesivas de colesterol sérico como resultado de los efectos combinados de un catabolismo reducido y un exceso de biosíntesis (v. fig. 6-2). En presencia de tal hipercolesterolemia, se produce un marcado incremento del tráfico de colesterol dentro de los monocitos macrófagos y de las paredes vasculares mediante el receptor eliminador. Este provoca la aparición de xantomas cutáneos y de aterosclerosis prematura.

La hipercolesterolemia familiar es una enfermedad autosómica dominante. En los pacientes heterocigóticos, las concentraciones de colesterol plasmático están duplicadas o triplicadas, mientras que los homocigóticos tienen un exceso de cinco veces respecto a las cifras normales. Aunque las concentraciones de colesterol están elevadas desde el nacimiento, los sujetos heterocigóticos permanecen asintomáticos hasta la vida adulta, cuando desarrollan depósitos de colesterol (xantomas) junto a las vainas tendinosas y aterosclerosis prematura, que implican la presencia de una coronariopatía. Las personas homocigóticas se afectan más gravemente y desarrollan xantomas cutáneos en la infancia y, a menudo, mueren por infarto de miocardio a la edad de 20 años.

El análisis del gen clonado del receptor de LDL ha revelado que más de 900 mutaciones distintas pueden originar la hipercolesterolemia familiar. Estas pueden agruparse en cinco categorías. Las mutaciones de clase I son infrecuentes y están asociadas con la pérdida de la síntesis del receptor. En las mutaciones de clase II, la forma más prevalente, se sintetiza la proteína receptora, pero su transporte desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi está alterado debido a defectos en el plegamiento de la proteína. Las mutaciones de clase III producen receptores que se transportan a la superficie celular, pero no consiguen unirse normalmente a la LDL. Las mutaciones de clase IV dan lugar a receptores que no consiguen internalizar las LDL en las vesículas de clatrina después de haberlas unido, mientras que las mutaciones de clase V codifican para receptores que pueden unir las LDL y las internalizan, pero quedan atrapados en los endosomas, debido a que no se produce la disociación del receptor y las LDL unidas.

El descubrimiento de la función crítica de los receptores de LDL en la homeostasis del colesterol ha conducido al diseño racional de la familia de fármacos de las estatinas, que actualmente se emplean ampliamente para reducir el colesterol plasmático. Inhiben la actividad de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa y, de esta manera, favorecen una mayor síntesis del receptor de LDL (v. fig. 6-3).

RESUMEN

Hipercolesterolemia familiar

- La hipercolesterolemia familiar es un trastorno autosómico dominante que se debe a mutaciones del gen que codifica el receptor de las LDL.
- Los pacientes desarrollan hipercolesterolemia como consecuencia del deterioro del transporte de las LDL en las células.
- En los pacientes heterocigóticos, la elevación del colesterol sérico aumenta en gran medida el riesgo de desarrollar aterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria resultante. El aumento del colesterol sérico es aún mayor en los sujetos homocigóticos, y también se observa una frecuencia más elevada de enfermedad isquémica cardíaca. El colesterol también se deposita siguiendo las vainas tendinosas para producir xantomas.

Fibrosis quística

Con una incidencia de 1 caso por cada 3.200 nacidos vivos en EE. UU., la fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética mortal más frecuente que afecta a las poblaciones de raza blanca. Es muy poco frecuente en asiáticos y afroamericanos (1 caso por cada 31.000 y 15.000 nacidos vivos, respectivamente). Su transmisión es autosómica recesiva, y no afecta a los portadores heterocigóticos, si bien existe un compendio desconcertante de variaciones fenotípicas, que son consecuencia de diversas mutaciones del gen asociado a la FQ, de los efectos específicos en cada tejido de la pérdida de función de este gen y de la influencia de los factores modificadores de la enfermedad recién descubiertos. Se trata de un trastorno del transporte epitelial que afecta a la secreción de líquidos en las glándulas exocrinas y del revestimiento epitelial de los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor. De hecho, las secreciones de un moco demasiado viscoso que bloquean las vías respiratorias, y los conductos pancreáticos son responsables de las dos manifestaciones clínicas más importantes: infecciones pulmonares crónicas y de repetición e insuficiencia pancreática. Además, aunque las glándulas sudoríparas exocrinas son estructuralmente normales (y se mantienen así durante toda la enfermedad), la concentración alta de cloruro de sodio en el sudor es una anomalía bioquímica sistemática y característica de la FQ.

PATOGENIA

El defecto principal que encontramos en la FQ es la función anómala de una proteína del canal de cloruro epitelial que es codificada por el gen regulador de la conductancia transmembranosa de la FQ (CFTR), situado en el locus cromosómico 7q31.2. Las modificaciones que sufre el moco son consideradas secundarias a la alteración del transporte de los iones cloruro. En los epitelios normales, el transporte de iones cloruro a través de la membrana celular tiene lugar a través de proteínas transmembranosas, como CFTR, que forman los canales de cloruro. Las mutaciones del gen CFTR hacen que las membranas epiteliales sean relativamente impermeables a los iones cloruro (fig. 6-4), aunque el impacto que tiene este defecto en la función de transporte es específico de cada tejido. La principal función de la proteína CFTR en los conductos de la glándula sudorípara es reabsorber los iones cloruro de la luz y aumentar la reabsorción del sodio a través del canal de sodio epitelial (ENaC). En consecuencia, la pérdida de la función de CFTR en los conductos sudoríparos provoca la disminución de la reabsorción del cloruro de sodio y la producción de un sudor hipertónico («salado») (fig. 6-4, parte superior). Sin embargo, al contrario de lo que sucede en las glándulas sudoríparas, en los epitelios respiratorio e intestinal, la proteína CFTR forma parte de uno de los mecanismos más importantes para la secreción luminal activa de cloruro. En estas otras localizaciones, las mutaciones de CFTR dan lugar a la pérdida o reducción de la secreción de cloruro hacia la luz (fig. 6-4, parte inferior). Asimismo, aumenta la absorción activa de sodio desde la luz a través de los ENaC, y ambos procesos iónicos hacen que la reabsorción pasiva de agua desde la luz sea mayor, con lo que disminuye su contenido en la capa líquida de la superficie que reviste las células mucosas. Por tanto, a diferencia de lo que sucede en los conductos sudoríparos, no existen diferencias en la concentración de sal entre la capa líquida de superficie que reviste las células mucosas respiratorias e intestinales entre las personas normales y las que tienen FQ; por el contrario, la patogenia de las complicaciones de la FQ que afectan a ambos aparatos parece derivar de una capa líquida de superficie isotónica pero de menor volumen. En los pulmones, esta deshidratación determina una acción mucociliar defectuosa y la acumulación de secreciones concentradas viscosas, que obstruyen el paso del aire y predisponen a las infecciones pulmonares de repetición.

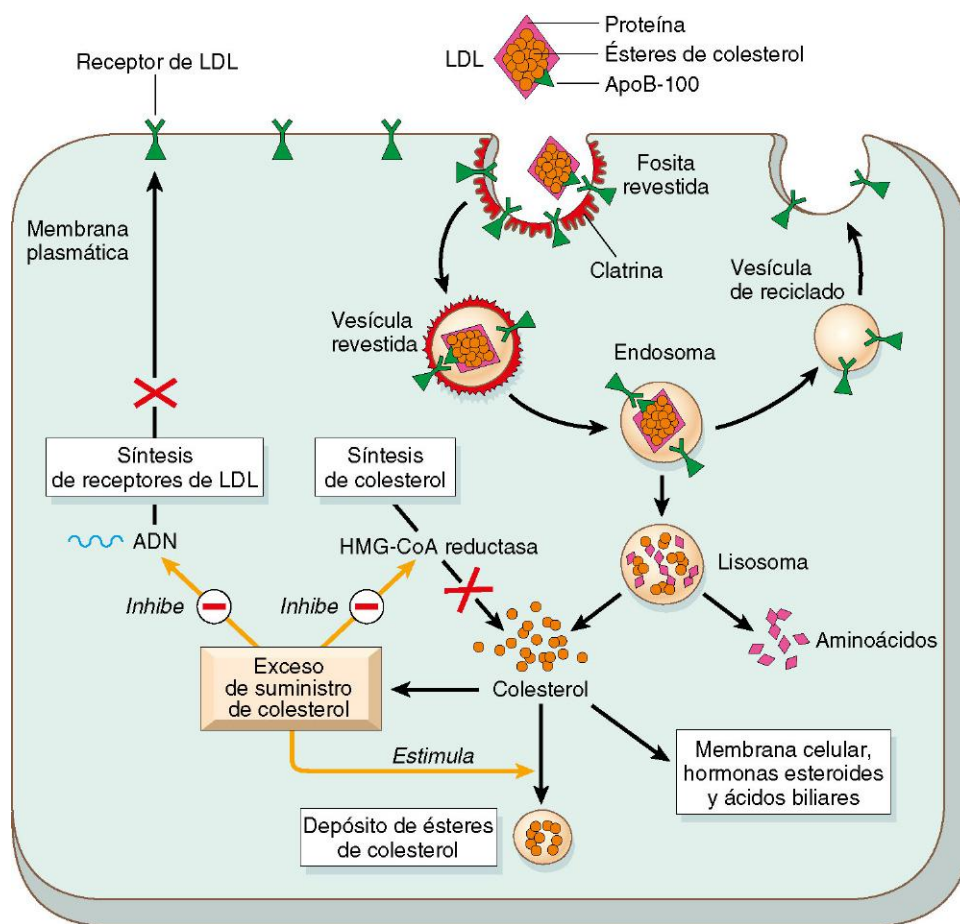


Figura 6-3 Vía del receptor de LDL y regulación del metabolismo del colesterol. Las flechas amarillas muestran las tres funciones reguladoras del colesterol libre intracelular: 1) supresión de la síntesis de colesterol mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa; 2) estimulación del depósito de colesterol sobrante en forma de ésteres, y 3) inhibición de la síntesis de receptores de LDL. HMG-CoA reductasa, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

Desde que el gen *CFTR* fue clonado en 1989 se han identificado más de 1.300 mutaciones causantes de la enfermedad, que se pueden clasificar como graves o leves, en función del fenotipo clínico: las **graves** se asocian a la pérdida completa de la función de la proteína CFTR, mientras que las **leves** permiten una cierta función residual. La forma más grave de la mutación de *CFTR* es una delección de los tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición del aminoácido 508 ($\Delta F508$), lo que provoca el plegamiento anómalo y la pérdida total de CFTR. La mutación $\Delta F508$ puede encontrarse en todo el mundo (aprox. en el 70% de los pacientes con FQ). Dado que esta es una enfermedad autosómica recesiva, las personas afectadas pueden albergar mutaciones en ambos alelos. La combinación de mutaciones en los dos alelos influye en el fenotipo global, así como en las manifestaciones específicas de órganos. Aunque la FQ sigue siendo uno de los ejemplos mejor conocidos del axioma «un gen-una enfermedad», cada día disponemos de datos más abundantes que indican la participación de otros genes que modifican la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones específicas de cada órgano. Un ejemplo de un modificador genético candidato es la **lectina de unión a manosa**, un efector clave de la inmunidad innata que participa en la fagocitosis de microorganismos. En el contexto de la FQ, los polimorfismos de uno o ambos alelos de lectina de unión a manosa que producen concentraciones circulantes menores de la proteína se asocian a un riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar terminal tres veces mayor como consecuencia de las infecciones bacterianas crónicas.

MORFOLOGÍA

Las variaciones anatómicas son muy abundantes y dependen de las glándulas que estén afectadas, así como de la gravedad de la afectación. En el 85-90% de los pacientes con FQ se detectan **anomalías pancreáticas**. En los casos más leves puede haber únicamente cúmulos de moco en los conductos pequeños, con alguna dilatación de las glándulas exocrinas. En los casos más avanzados, normalmente en niños mayores o adolescentes, los conductos están totalmente taponados, lo que produce la atrofia de las glándulas exocrinas y una fibrosis progresiva (fig. 6-5). La pérdida total de la secreción del páncreas exocrino deteriora la absorción de grasa, y consiguientemente la avitaminosis A puede contribuir a la metaplasia escamosa del epitelio que reviste los conductos pancreáticos, ya lesionados de por sí por las secreciones de moco más espesas. Estos tapones de moco viscoso también pueden verse en el intestino delgado de los lactantes. En ocasiones, son causa de obstrucción del intestino delgado, lo que se conoce como **íleo del meconio**.

Las **alteraciones pulmonares** son las complicaciones más graves de esta enfermedad (fig. 6-6). Los cambios producidos derivan de la obstrucción y la infección de las vías respiratorias como consecuencia de la secreción de un moco viscoso desde las glándulas submucosas del árbol respiratorio. A menudo los bronquiolos están distendidos por el moco espeso, en relación con la hiperplasia y la hipertrofia intensas de las células

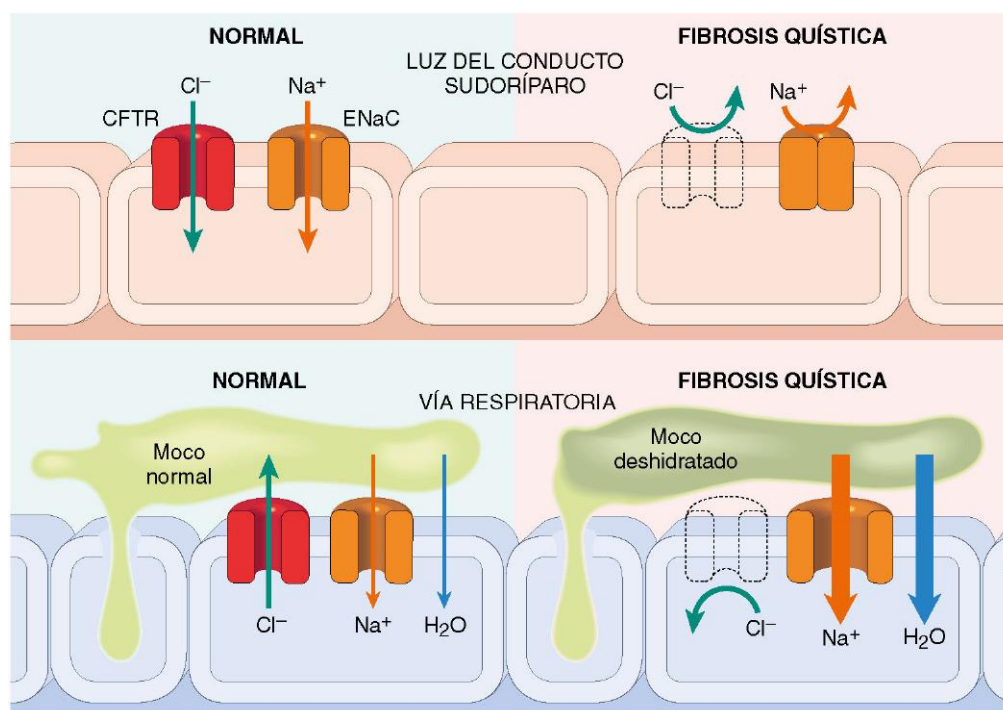


Figura 6-4 Arriba. En la fibrosis quística (FQ) un defecto en el canal de cloruro del conducto sudoríparo hace que aumenten las concentraciones de cloruro y sodio en el sudor. **Abajo.** En los pacientes con FQ disminuye la secreción de cloruro y aumenta la reabsorción de sodio y agua en las vías respiratorias, lo que provoca la deshidratación de la capa de moco que reviste las células epiteliales, defectos en la acción mucociliar y formación de tapones de moco. CFTR, regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística; ENaC, canal de sodio epitelial responsable de la conducción intracelular de sodio.

secretoras de moco. Las infecciones superpuestas dan paso a bronquitis crónicas y bronquiectasias graves. El desarrollo de abscesos pulmonares es frecuente. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* son los tres microorganismos patógenos responsables de las infecciones pulmonares con mayor frecuencia. De peor pronóstico es la frecuencia creciente de infecciones por otra *Pseudomonas*, *Burkholderia cepacia*. Esta bacteria oportunista es particularmente resistente y la infección que provoca se ha asociado a una enfermedad fulminante («síndrome por *cepacia*»). La **afectación hepática** sigue el mismo patrón básico. Los

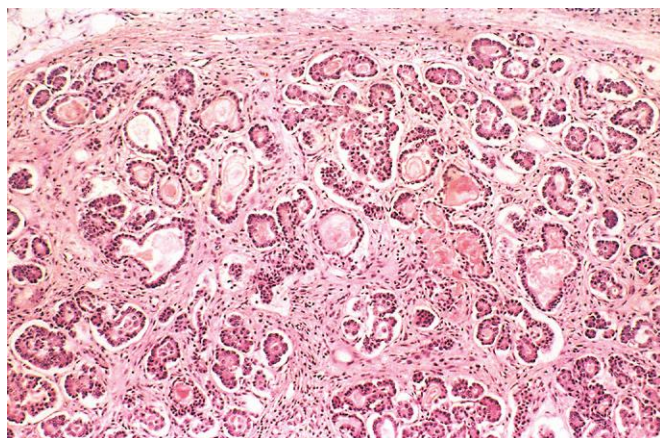


Figura 6-5 Modificaciones leves o moderadas que se producen en el páncreas y que están relacionadas con la fibrosis quística. Los conductos están dilatados y tapados con mucina eosinófila, y las glándulas parenquimatosas son atrofiadas y han sido reemplazadas por tejido fibroso.



Figura 6-6 Pulmones de un paciente que falleció por fibrosis quística. Son evidentes el taponamiento extenso con moco y la dilatación generalizada del árbol traqueobronquial. Asimismo, se aprecia la consolidación del parénquima pulmonar como consecuencia de una combinación de secreciones y neumonía. La coloración verdosa se debe a infecciones por *Pseudomonas*.

(Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.)

canalículos biliares están taponados por material mucinoso, que se acompaña de proliferación de colangiomas e inflamación portal. La **esteatosis** hepática es un hallazgo frecuente en las biopsias de hígado. Con el tiempo, se desarrolla **cirrosis** con nodularidad hepática difusa, si bien se encuentra una afectación hepática de tal gravedad en menos del 10% de los pacientes. Por el contrario, en el 95% de los hombres afectados que sobreviven hasta la edad adulta se observan **azoospermia e infertilidad**. En estos casos, la **ausencia bilateral de conductos deferentes** es un hallazgo frecuente. En algunos hombres puede ser el único signo indicativo de una mutación de *CFTR* subyacente.

Curso clínico

En pocas enfermedades de la infancia se presentan manifestaciones clínicas tan cambiantes como las que encontramos en la FQ (tabla 6-3). Los signos y síntomas son muy variados, desde leves a graves, presentes en el momento del nacimiento o de inicio en años posteriores, limitados a un sistema de órganos o con afectación de muchos sistemas. El 5-10% de los pacientes solicitan asistencia médica tras el nacimiento o poco después, debido a una crisis de *íleo del meconio*. La *insuficiencia pancreática exocrina* aparece en una mayoría de pacientes (85-90%) con FQ y se asocia a mutaciones de *CFTR* «graves» en *ambos* alelos (p. ej., $\Delta F508/\Delta F508$), mientras que el 10-15% de los pacientes con una mutación de *CFTR* «grave» y una «leve», o dos mutaciones de *CFTR* «leves», conservan una función suficiente del páncreas exocrino que no requiere suplemento enzimático —fenotipo con *páncreas suficiente*—. La insuficiencia pancreática se asocia a malabsorción de proteínas y grasas, así como a un aumento de su pérdida en las heces. Las manifestaciones de la malabsorción (p. ej., heces voluminosas de mal olor, distensión abdominal o aumento de peso insuficiente) aparecen durante el primer año de vida. La absorción defectuosa de grasa puede inducir estados de deficiencia de vitaminas liposolubles, con manifestaciones de avitaminosis A, D o K. La hipoproteínemia puede ser tan intensa que cause un edema generalizado. La diarrea persistente puede desembocar en prolapso rectal hasta en el 10% de los niños con FQ. El fenotipo de páncreas suficiente normalmente no se asocia a otras complicaciones digestivas y, en

general, los afectados demuestran un crecimiento y un desarrollo excelentes. La *pancreatitis crónica «idiopática»* se presenta en un subgrupo de pacientes con FQ con páncreas suficiente y se asocia a episodios repetidos de dolor abdominal con complicaciones que persistirán de por vida.

Las complicaciones cardiorrespiratorias, como la tos crónica, las infecciones pulmonares persistentes, la enfermedad pulmonar obstructiva y el *cor pulmonale*, constituyen la causa de muerte más frecuente (responsable de aproximadamente el 80% de los casos mortales) de los pacientes atendidos en la mayoría de los centros de seguimiento de la FQ que existen en EE. UU. Hacia los 18 años de edad, el 80% de los sujetos con FQ clásica albergan *P. aeruginosa*, y el 3,5%, *B. cepacia*. Con el uso indiscriminado de la profilaxis antibiótica frente a *Staphylococcus* se ha observado el resurgir desafortunado de cepas resistentes de *Pseudomonas* en muchos pacientes. Los *pólipos nasosinuales de repetición* pueden verse hasta en el 10-25% de los pacientes con FQ, por lo que es necesario estudiar las anomalías del cloruro en el sudor en los niños que presenten este tipo de lesiones. La *hepatopatía* importante aparece al final de la evolución natural de la FQ y es posible predecirla por la afectación pulmonar y pancreática. En la actualidad, la hepatopatía es la tercera causa de muerte de los pacientes con FQ (después de las complicaciones cardiopulmonares y de las relacionadas con los trasplantes) como consecuencia del aumento de la esperanza de vida.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de FQ se basa en las concentraciones persistentemente elevadas de electrolitos en el sudor (a menudo, es la madre quien hace el diagnóstico porque su hijo «sabe salado»), en el cuadro clínico característico (enfermedad sinopulmonar y manifestaciones digestivas) o en los antecedentes familiares. Evidentemente, la secuenciación del gen *CFTR* es la técnica estándar de diagnóstico de la FQ; por tanto, el estudio genético puede estar justificado en pacientes con signos clínicos o antecedentes familiares (o ambos) que sugieran este trastorno. Los avances producidos en el tratamiento de esta enfermedad se han traducido en que, en la actualidad, son más los pacientes que alcanzan la edad adulta. La mediana de la esperanza de vida es de 36 años y continúa aumentando. Los estudios clínicos con terapia génica en personas aún están en sus primeras etapas, pero son una fuente de esperanza para millones de pacientes con FQ en todo el mundo.

Tabla 6-3 Características clínicas y criterios diagnósticos de la fibrosis quística

Características clínicas de la fibrosis quística

1. Enfermedad sinopulmonar crónica que se manifiesta por
 - a. Colonización o infección persistente por patógenos habituales de la fibrosis quística, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* que no puede tipificarse, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide y no mucóide, y *Burkholderia cepacia*
 - b. Tos crónica con expectoración
 - c. Anomalías persistentes en la radiografía de tórax (p. ej., bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)
 - d. Obstrucción de vías respiratorias, manifestada por sibilancias y atrapamiento del aire
 - e. Pólipos nasales; anomalías en radiografías o tomografías computarizadas de los senos paranasales
 - f. Dedos en palillos de tambor
2. Anomalías digestivas y nutricionales, como
 - a. Intestinales: íleo del meconio, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
 - b. Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recidivante, pancreatitis crónica
 - c. Hepáticas: enfermedad hepática crónica manifestada por signos clínicos o histológicos de cirrosis biliar focal o multilobular; ictericia neonatal prolongada
 - d. Nutricionales: retraso del crecimiento (desnutrición proteocalórica), hipoproteínemia, edema, complicaciones secundarias a la deficiencia de vitaminas hidrosolubles
3. Síndromes con pérdida de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica
4. Anomalías urogenitales en el hombre que provocan azoospermia obstructiva (ausencia bilateral congénita de conductos deferentes)

Criterios diagnósticos de fibrosis quística

Una o más características fenotípicas O antecedentes de fibrosis quística en un hermano O resultado positivo en una prueba de cribado de un recién nacido
Y
Aumento de la concentración de cloruro en sudor en dos o más ocasiones O identificación de dos mutaciones de fibrosis quística O demostración de un transporte iónico anómalo en el epitelio nasal

RESUMEN

Fibrosis quística

- La FQ es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones del gen *CFTR* que codifica el regulador transmembranoso de la FQ.
- El principal defecto afecta al transporte del ion cloruro, que da lugar a concentraciones altas de sal en el sudor y a secreciones viscosas en la luz de los aparatos respiratorio y digestivo.
- Las mutaciones de *CFTR* pueden ser graves ($\Delta F508$) y provocar enfermedad multisistémica, o leves y da lugar a un trastorno de extensión y gravedad limitadas.
- Las complicaciones cardiopulmonares son la causa de muerte más frecuente. Las infecciones pulmonares son habituales, en especial por *Pseudomonas* resistentes. Las bronquiectasias y la insuficiencia cardíaca derecha son secuelas que aparecen a largo plazo.
- La insuficiencia pancreática es muy frecuente. La infertilidad causada por la ausencia congénita bilateral de conductos deferentes es un hallazgo característico en los adultos con FQ.
- La enfermedad hepática, incluida la cirrosis, es cada vez más frecuente debido al aumento de la esperanza de vida.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas enzimáticas

Fenilketonuria

Existen varias variantes de este error innato del metabolismo, que afecta a 1 de cada 10.000 lactantes caucásicos nacidos vivos. La forma más frecuente, denominada *fenilketonuria clásica* (FCU), es bastante frecuente en personas de origen escandinavo e infrecuente en afroamericanos y judíos.

Clásicamente, los homocigotos con este trastorno autosómico recesivo tienen un déficit grave de fenilalanina hidroxilasa, que induce hiperfenilalaninemia y FCU. Los lactantes afectados son normales en el momento del nacimiento, pero, en cuestión de semanas, desarrollan una concentración plasmática creciente de fenilalanina, que, de alguna manera, altera el desarrollo cerebral. Habitualmente, hacia los 6 meses de vida el *retraso mental grave* es muy evidente; menos del 4% de los niños con FCU no tratados tienen un cociente intelectual (CI) superior a

50 o 60. Cerca de un tercio de estos niños nunca serán capaces de caminar y dos tercios no hablarán. Las *convulsiones*, otras anomalías neurológicas, la *pigmentación disminuida del pelo y de la piel*, y el *eccema* a menudo acompañan al *retraso mental* en niños no tratados. La hiperfenilalaninemia y el consiguiente retraso mental pueden evitarse mediante la restricción de la toma de fenilalanina desde etapas precoces de la vida. De ahí que, de forma habitual, se lleven a cabo procedimientos de cribado para detectar la FCU en el período posnatal inmediato.

Muchas pacientes con FCU que reciben tratamiento dietético desde sus primeros años de vida alcanzan la edad fértil y son clínicamente normales, si bien en su mayoría tienen una importante hiperfenilalaninemia, porque el tratamiento dietético se retira en cuanto alcanzan la edad adulta. El 75-90% de los hijos de estas mujeres presentan retraso mental y microcefalia y el 15%, una cardiopatía congénita, aunque los lactantes sean heterocigóticos. Este síndrome, denominado *FCU materna*, es consecuencia de los efectos teratogénos de la fenilalanina o de sus metabolitos que atraviesan la placenta y afectan a órganos fetales específicos durante el desarrollo. La presencia y la gravedad de las anomalías fetales se correlacionan directamente con la concentración materna de fenilalanina, por lo que *resulta imperativo iniciar de nuevo la restricción dietética de la madre antes de la concepción y mantenerla durante toda el embarazo*.

La anomalía bioquímica que encontramos en la FCU es la incapacidad de convertir la fenilalanina en tirosina. En los niños normales se necesita menos del 50% de fenilalanina ingerida en la dieta para que se produzca la síntesis de proteínas y el resto se convierte en tirosina mediante el sistema fenilalanina hidroxilasa (fig. 6-7). Cuando el metabolismo de la fenilalanina está bloqueado por la ausencia de la enzima PAH entran en juego vías de derivación menores a través de las que se obtienen varios productos intermedios, que son excretados en grandes cantidades en orina y sudor, y que confieren a los lactantes afectados un *olor intenso a moho o rancio*. Parece que el exceso de fenilalanina o sus metabolitos contribuye al daño cerebral en la FCU. La ausencia concomitante de tirosina (v. fig. 6-7), un precursor de melanina, provoca el color claro del cabello y de la piel.

A nivel molecular, se han identificado aproximadamente 500 alelos mutantes del gen *PAH* y solo algunos causan una deficiencia grave de la enzima. Los lactantes con mutaciones que dan lugar a la ausencia de actividad de PAH presentan las características clásicas de la FCU, mientras que el cuadro es más leve en los que tienen aproximadamente el 6% de actividad residual. Además, algunas mutaciones dan lugar a elevaciones solo ligeras de las concentraciones de fenilalanina en sangre, sin daños neurológicos asociados. Es importante identificar esta última situación, que se conoce como *hiperfenilalaninemia*

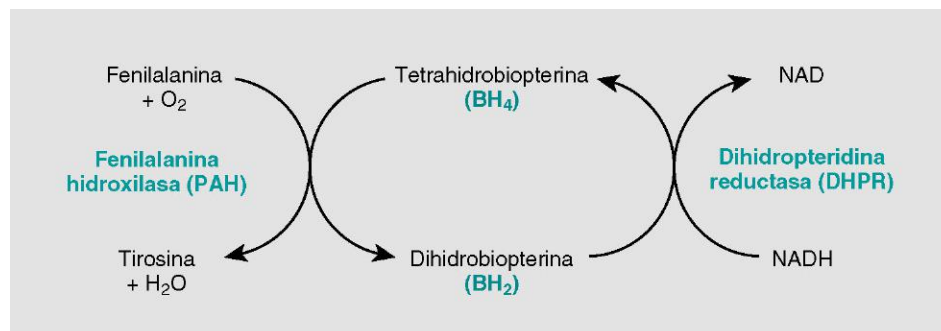


Figura 6-7 Sistema de la fenilalanina hidroxilasa. NADH, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida.

benigna, ya que las personas afectadas pueden dar resultados positivos en las pruebas de cribado, pero sin desarrollar los signos y síntomas de la FCU. El diagnóstico molecular no es viable, debido a los numerosos alelos del gen fenilalanina hidroxilasa que causan la enfermedad, aunque es necesario medir las concentraciones séricas de fenilalanina para diferenciar la hiperfenilalaninemia benigna de la FCU. Las concentraciones de este último trastorno pueden llegar a ser cinco veces mayores (o más) de lo normal. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico, es posible determinar la mutación específica que causa la FCU. Con esta información, se puede realizar un estudio de portadores entre los familiares de riesgo.

Aunque el 98% de los casos de FCU son atribuibles a mutaciones de la PAH, aproximadamente el 2% se relacionan con anomalías en la síntesis o el reciclado del cofactor *tetrahidrobiopterina* (v. fig. 6-7). *Es importante reconocer clínicamente esas formas variantes de FCU para determinar el pronóstico, ya que los pacientes no pueden ser tratados mediante la restricción dietética de fenilalanina.*

Galactosemia

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa que afecta a 1 de cada 60.000 lactantes nacidos vivos. Normalmente, la lactasa escinde la lactosa, el principal hidrato de carbono de la leche de los mamíferos, en glucosa y galactosa en las microvellosidades intestinales. A su vez, la galactosa se convierte en glucosa en diversos pasos, en uno de los cuales es necesaria la enzima galactosa-1-fosfato uridiltransferasa. La carencia de esta enzima, debido a mutaciones homocigóticas en el gen codificante *GALT*, provoca galactosemia. Como consecuencia de esta carencia de transferasa, la galactosa 1-fosfato y otros metabolitos, incluyendo el galactitol, se acumulan en muchos tejidos, como el hígado, el bazo, el cristalino de los ojos, los riñones y la corteza cerebral.

El hígado, los ojos y el cerebro son las partes que resultan más dañadas. La hepatomegalia que se desarrolla precozmente es debida, en gran parte, al cambio graso, pero con el tiempo puede sobrevenir una fibrosis generalizada que se parece mucho a la cirrosis por abuso de alcohol (v. capítulo 15). La opacificación del cristalino (cataratas) probablemente se desarrolle por la absorción de agua por el cristalino y su tumefacción a medida que el galactitol, producido por las vías metabólicas alternativas, se acumula y aumenta su tonicidad. En el sistema nervioso central (SNC) aparecen alteraciones inespecíficas, incluyendo pérdida de células nerviosas, gliosis y edema. Sigue sin conocerse el mecanismo de la lesión del hígado y del cerebro.

Casi desde el nacimiento, los lactantes afectados no crecen. Los vómitos y la diarrea aparecen a los pocos días de la ingestión de leche. La ictericia y la hepatomegalia suelen hacerse evidentes durante la primera semana de vida. La acumulación de galactosa y de galactosa 1-fosfato en el riñón altera el transporte de aminoácidos, lo que produce aminoaciduria. La septicemia fulminante por *Escherichia coli* es cada vez más frecuente. El diagnóstico de galactosemia puede sospecharse tras la demostración en orina de un azúcar reductor distinto de la glucosa, aunque son más fiables las pruebas que identifican directamente la deficiencia de la transferasa en leucocitos y eritrocitos. El diagnóstico prenatal es posible midiendo la actividad de *GALT* en cultivos de células de líquido amniótico o determinando la concentración de galactitol en el sobrenadante del líquido amniótico.

Muchas de las alteraciones clínicas y morfológicas de la galactosemia se pueden prevenir o mejorar mediante la retirada temprana de la galactosa de la dieta durante al menos los primeros 2 años de vida. El control instituido poco después del nacimiento impide

el desarrollo de cataratas y el daño hepático, y permite un desarrollo casi normal. No obstante, ahora sabemos que, incluso con restricciones dietéticas, los pacientes más mayores con frecuencia están afectados por un trastorno del habla e insuficiencia gonadal (en especial, insuficiencia ovárica prematura) y, con menor frecuencia, por una afección atáxica.

RESUMEN

Fenilcetonuria

- La FCU es un trastorno de herencia autosómica recesiva causada por la ausencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa y la consiguiente incapacidad de metabolizar la fenilalanina.
- El cuadro clínico de la FCU no tratada comprende retraso mental importante, convulsiones y menor pigmentación de la piel, todo lo cual puede evitarse si se restringe la ingestión de fenilalanina en la dieta.
- Las pacientes con FCU a las que se retira el tratamiento dietético pueden dar a luz a niños con malformaciones y deterioro neurológico como consecuencia del paso transplacentario de los metabolitos de la fenilalanina.

Galactosemia

- La galactosemia se debe a la ausencia hereditaria de la enzima *GALT*, que provoca la acumulación de galactosa-1-fosfato y sus metabolitos en los tejidos.
- El cuadro clínico puede incluir ictericia, daño hepático, cataratas, daño nervioso, vómitos y diarrea, así como septicemia por *E. coli*. La restricción de galactosa en la dieta puede evitar, al menos, algunas de las complicaciones más graves.

Tesaurismosis lisosómica

Los lisosomas, el aparato digestivo de las células, contienen distintas enzimas hidrolíticas que están implicadas en la degradación de sustratos complejos, como los esfingolípidos y los mucopolisacáridos, en productos terminales solubles. Estas moléculas de gran tamaño pueden derivar del recambio de los orgánulos intracelulares que entran en los lisosomas por la autofagocitosis o adquirirse del exterior de las células por fagocitosis. Con la deficiencia heredada de enzimas lisosómicas, el catabolismo de su sustrato permanece incompleto, lo que conlleva la acumulación de metabolitos insolubles parcialmente degradados dentro de los lisosomas (fig. 6-8). Se han identificado aproximadamente 40 tesaurismosis lisosómicas, cada una de las cuales está provocada por la ausencia funcional de una enzima lisosómica específica o de proteínas implicadas en su función. Tradicionalmente, las tesaurismosis lisosómicas se dividen en categorías amplias en función de la naturaleza bioquímica de los sustratos y de los metabolitos acumulados, pero una clasificación más mecanicista está basada en el defecto molecular subyacente (tabla 6-4). Dentro de cada grupo hay varias entidades, cada una de ellas resultante de la deficiencia de una enzima específica. A pesar de esta complejidad, ciertas características son comunes a la mayoría de las enfermedades de este grupo:

- Transmisión autosómica recesiva
- Habitualmente afecta a lactantes y niños pequeños
- Depósito de metabolitos intermedios insolubles en el sistema mononuclear fagocítico, lo que da lugar a hepatoesplenomegalia

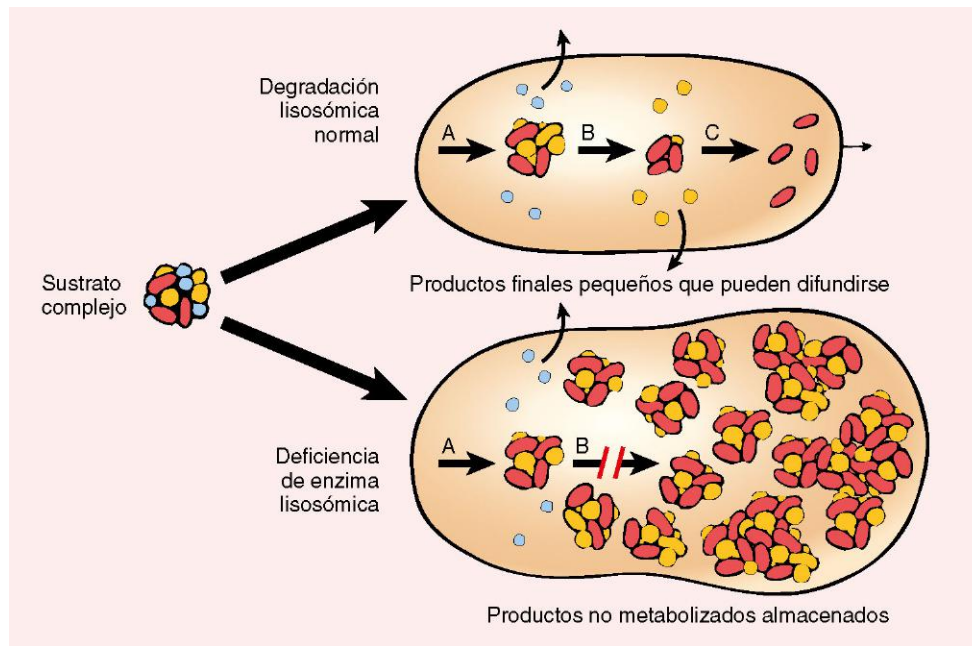


Figura 6-8 Patogénesis de las tesarismosis lisosómicas. En este ejemplo, un sustrato complejo normalmente es degradado por una serie de enzimas lisosómicas (A, B y C) en productos finales solubles. Si hay una deficiencia o un funcionamiento anómalo de una de estas enzimas (p. ej., B), el catabolismo es incompleto y los productos intermedios insolubles se acumulan en los lisosomas.

- Afectación frecuente del SNC con daño neuronal asociado
- Disfunciones celulares, causadas no solamente por el depósito de material no digerido, sino también por una cascada de acontecimientos secundarios desencadenados, como, por ejemplo, por la activación de los macrófagos y liberación de citocinas.

Afortunadamente para las víctimas potenciales de las enfermedades, la mayor parte de estos trastornos son muy infrecuentes, y su descripción detallada figura en textos y revisiones especializadas. Aquí solo se consideran algunas de las afecciones más frecuentes. La tesarismosis de glucógeno de tipo II (enfermedad

de Pompe), también un trastorno lisosómico, se aborda más adelante.

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis G_{M2} : deficiencia de la subunidad β de la hexosaminidasa)

Las gangliosidosis se caracterizan por la acumulación de gangliósidos, principalmente en el cerebro, como resultado de la deficiencia de una enzima lisosómica catabólica. En función del gangliósido implicado, estos trastornos se subclasifican en las categorías G_{M1} y G_{M2} . La enfermedad de Tay-Sachs, la más frecuente de todas las gangliosidosis, con diferencia, se caracteriza por una

Tabla 6-4 Tesaurismosis lisosómicas

Categoría de enfermedad	Enfermedad	Deficiencia
Defecto primario de hidrolasa lisosómica	Enfermedad de Gaucher	Glucosilceramidasa
	Gangliosidosis G_{M1}	G_{M1} - β -galactosidasa
	Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa, subunidad α
	Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasa, subunidad β
	Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa A
	Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa
	Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B	Esfingomielinasa
Defecto del procesamiento postraduccion de las enzimas lisosómicas	Mucopolisacaridosis (sulfatidosis juvenil)	Múltiples sulfatasas
Focalización ineficaz de hidrolasa sintetizada a los lisosomas	Mucopolisacaridosis de tipos II y III α/β	N-acetil glucosamina fosforilo transferasa
Defecto en la protección de las enzimas lisosómicas	Galactosialidosis	Proteína protectora de catepsina A (β -galactosidasa y neuraminidasa)
Defecto en proteínas lisosómicas no enzimáticas solubles	Deficiencia de la proteína activadora G_{M2} , variante AB	Proteína activadora G_{M2}
	Deficiencia de la proteína activadora de esfingolípido	Proteína activadora de esfingolípido
Proteína transmembranosa (no enzimática)	Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC)	$NPC1$ y $NPC2$
	Enfermedad de Salla (depósito de ácido siálico libre)	Sialina

Datos tomados de Jeyakumar M, Dwek RA, Butters TD, Platt FM: Storage solutions: treating lysosomal disorders of the brain. Nat Rev Neurosci 6:1, 2005.

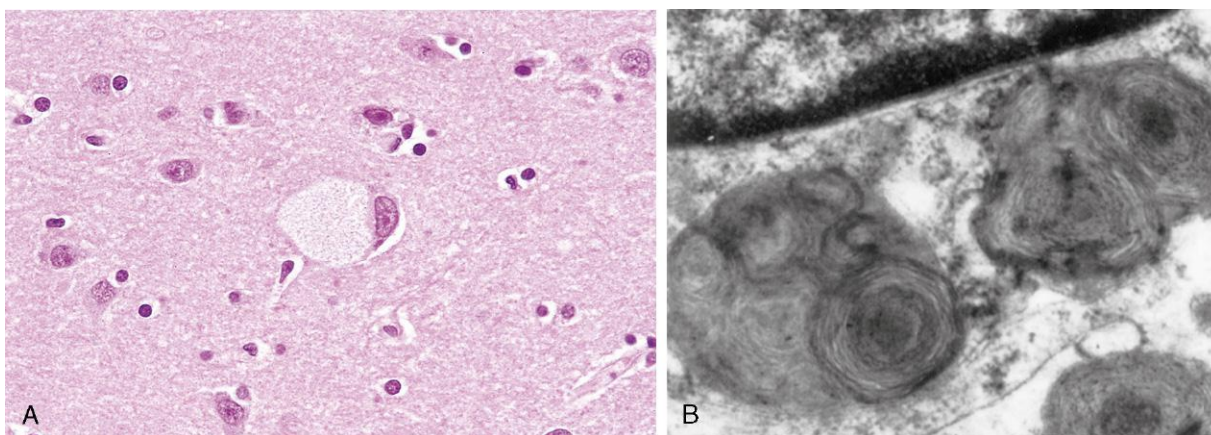


Figura 6-9 Células ganglionares en la enfermedad de Tay-Sachs. **A.** En la microscopía óptica se observa una neurona grande con evidente vacuolización lipídica. **B.** Imagen de microscopía electrónica de una neurona en la que se aprecian lisosomas prominentes con configuraciones espirales. Parte del núcleo se muestra arriba.

(A, por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. B, por cortesía del Dr. Joe Rutledge, Children's Regional Medical Center, Seattle, Washington.)

mutación en la subunidad β de la enzima hexosaminidasa A, que es necesaria para la degradación del G_{M2} y su consiguiente deficiencia. Se han descrito más de 100 mutaciones, la mayor parte de las cuales afectan al plegamiento de la proteína o a su transporte intracelular. El cerebro es el principal órgano afectado, puesto que está más implicado en el metabolismo de los gangliósidos. El depósito de G_{M2} tiene lugar dentro de las neuronas, en los axones de los nervios y en las células gliales a lo largo de todo el SNC. Las células afectadas aparecen tumefactas y, en ocasiones, espumosas (fig. 6-9, A). La microscopía electrónica muestra configuraciones en espiral compuestas por capas de membranas en capas de cebolla (fig. 6-9, B). Estas alteraciones patológicas se encuentran en todo el SNC (incluida la médula espinal), los nervios periféricos y el sistema nervioso autónomo. Habitualmente, la retina también está afectada, y la palidez producida por las células ganglionares tumefactas en la zona periférica de la retina da lugar a una mancha «rojo cereza» que contrasta en la zona de la mácula, relativamente preservada.

Aún no conocemos con detalle las bases moleculares de la lesión neuronal. Como la proteína mutante en muchos casos está mal plegada, induce la denominada respuesta «a la proteína no plegada» (v. capítulo 1). Si tales proteínas mal plegadas no son estabilizadas mediante las chaperonas, se desencadena la apoptosis. Estos resultados han estimulado la realización de estudios clínicos sobre el *tratamiento molecular con chaperonas* para esta y otras enfermedades del depósito lisosómico. Tales tratamientos implican el uso de moléculas pequeñas que aumentan la síntesis de chaperonas o disminuyen la degradación de las proteínas mal plegadas por los proteosomas.

En la variante infantil aguda más frecuente de la enfermedad de Tay-Sachs, los lactantes parecen normales en el momento del nacimiento, pero la debilidad motora comienza a los 3-6 meses de edad, seguida por el deterioro neurológico, el inicio de la ceguera y las disfunciones neurológicas, cada vez más intensas. La muerte se produce en 2-3 años. La enfermedad de Tay-Sachs, como todas las demás lipodosis, es más frecuente en los judíos asquenazíes, entre los que se calcula una frecuencia de portadores heterocigóticos de 1 de cada 30 habitantes. Los portadores heterocigóticos pueden detectarse de forma fiable si se calcula la concentración de hexosaminidasa en suero o mediante el análisis de ADN.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B

Estas dos entidades relacionadas se caracterizan por una deficiencia primaria de la esfingomielinasa ácida y la consiguiente

acumulación de esfingomielina. En el tipo A, determinado por una deficiencia grave de esfingomielinasa, la degradación de esfingomielina en ceramida y fosforilcolina está alterada, y el exceso de esfingomielina se acumula en todas las células fagocíticas y en las neuronas. El interior de los macrófagos está ocupado por gotitas o partículas de este lípido complejo, lo que induce una vacuolización fina o un aspecto espumoso del citoplasma (fig. 6-10). La microscopía electrónica confirma que las vacuolas son lisosomas ingurgitados secundariamente, que a menudo contienen cuerpos membranosos citoplasmáticos que parecen figuras de mielina laminar concéntricas, denominadas, en ocasiones, cuerpos de «cebra». Debido a su elevado contenido de células fagocíticas, los *órganos más intensamente afectados son el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos y los pulmones*. La esplenomegalia puede ser llamativa. Además, todo el SNC, incluidos la médula espinal y los ganglios, está implicado en este proceso trágico e inexorable. Las neuronas afectadas están agrandadas y vacuoladas como consecuencia del depósito de lípidos. Esta variante se manifiesta en la lactancia con *visceromegalia masiva y deterioro neurológico grave*. La muerte suele producirse en los primeros 3 años de vida. En contraste, los

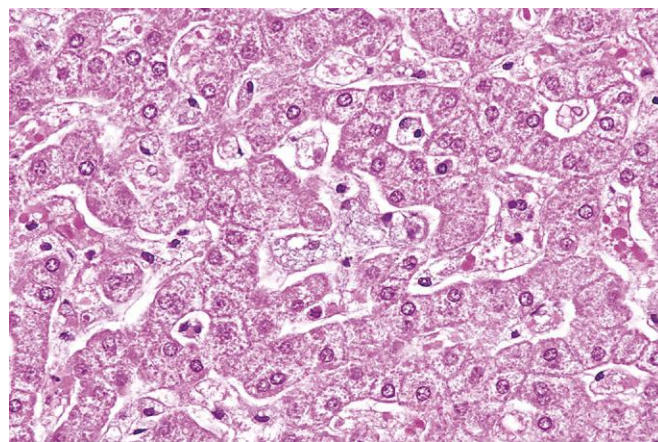


Figura 6-10 Enfermedad de Niemann-Pick en el hígado. Los hepatocitos y las células de Kupffer tienen una apariencia vacuolada y espumosa como resultado del depósito de lípidos.

(Por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

pacientes con la variante de tipo B presentan organomegalia, pero sin síntomas neurológicos. La estimación de la actividad esfingomielinasa en los leucocitos o fibroblastos cultivados puede usarse para el diagnóstico de los casos sospechosos, así como la detección de portadores. El diagnóstico prenatal es posible mediante la realización de ensayos enzimáticos o análisis de ADN.

Enfermedad de Niemann-Pick de tipo C

Aunque en el pasado se consideraba que estaba relacionada con los tipos A y B, la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (NPC) es bastante distinta bioquímica y molecularmente, además de más frecuente que los tipos A y B combinados. Las mutaciones en dos genes relacionados, *NPC1* y *NPC2*, pueden originarla, si bien el primero es responsable de la mayor parte de los casos. A diferencia de la mayoría de otras tesorismosis lisosómicas, la NPC es secundaria a un defecto primario en el transporte lipídico. Las células afectadas acumulan colesterol, así como gangliósidos, como G_{M1} y G_{M2} . Tanto la NPC1 como la NPC2 implican anomalías en el transporte del colesterol libre desde los lisosomas hacia el citoplasma. La clínica de la NPC es heterogénea: la forma más frecuente se manifiesta en la infancia, con ataxia intensa, parálisis supranuclear de la mirada vertical, distonía, disartria y regresión psicomotora.

Enfermedad de Gaucher

La enfermedad de Gaucher es producida por la mutación del gen que codifica la glucocerebrosidasa. Hay tres variantes autosómicas recesivas de esta entidad que son consecuencia de distintas mutaciones alélicas. Todas ellas tienen en común la actividad deficiente variable de una glucocerebrosidasa que normalmente escinde el residuo de glucosa de la ceramida. Este defecto provoca la acumulación de glucocerebrósido, un producto intermedio en el metabolismo de los glucolípidos, en las células fagocíticas mononucleares y su transformación en las denominadas células de Gaucher. Normalmente, los glucolípidos derivados de la degradación de las células sanguíneas senescentes son degradados secuencialmente por las células fagocíticas del cuerpo, especialmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. En la enfermedad de Gaucher, la degradación se interrumpe a la altura de los glucocerebrósidos, que se acumulan en los fagocitos. Esos fagocitos —las células de Gaucher— aumentan de tamaño y algunos llegan a alcanzar un diámetro

de hasta 100 μm , debido a la acumulación de lisosomas distendidos, y adquieren un aspecto patognomónico en su citoplasma que se define como «pañuelo de papel arrugado» (fig. 6-11). No hay una vacuolización distintiva. En la actualidad, es evidente que la enfermedad de Gaucher está causada no solo por la carga del material almacenado sino también por la activación de los macrófagos. En los tejidos afectados se encuentran concentraciones elevadas de citocinas derivadas del macrófago, como las interleucinas (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF).

Una variante, el tipo I, también denominada *forma no neuronopática crónica*, es responsable del 99% de los casos de la enfermedad de Gaucher. Se caracteriza por la afectación ósea clínica o radiológica (osteopenia, lesiones líticas focales y osteonecrosis) en el 70-100% de los casos. Características adicionales son la hepatoesplenomegalia y la ausencia de afectación del SNC. A menudo, el bazo está excesivamente agrandado y ocupa por completo el abdomen. Las células de Gaucher se encuentran en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. La infiltración medular y la erosión cortical pueden producir lesiones esqueléticas visibles en las radiografías, así como una reducción de los elementos sanguíneos. Se cree que los cambios óseos están causados por citocinas derivadas de los macrófagos citados antes. El tipo I es más frecuente en los judíos asquenazíes y, a diferencia de otras variantes, es compatible con una vida prolongada. Las variantes de los tipos II y III se caracterizan por los signos y síntomas neurológicos. En el tipo II, esas manifestaciones aparecen durante la primera infancia (*forma neuronopática infantil aguda*) y son más graves, mientras que en el tipo III aparecen más tarde y son más leves (*forma neuronopática crónica*). Aunque también resultan afectados el hígado y el bazo, el cuadro clínico de los tipos II y III está dominado por los trastornos neurológicos, con convulsiones y deterioro mental progresivo. La concentración de glucocerebrósidos en los leucocitos o fibroblastos cultivados es útil para establecer el diagnóstico y para identificar a los portadores heterocigóticos.

El tratamiento actual pretende reponer la enzima durante el resto de la vida mediante la infusión de glucocerebrosidasa recombinante. Un abordaje terapéutico utilizado más recientemente implica la reducción del sustrato (glucocerebrósido) mediante la administración oral de fármacos que inhiban la glucocerebrósido sintasa. Como la glucosilceramida se reduce, su acumulación también disminuye. Esta modalidad de tratamiento ha obtenido resultados muy prometedores en

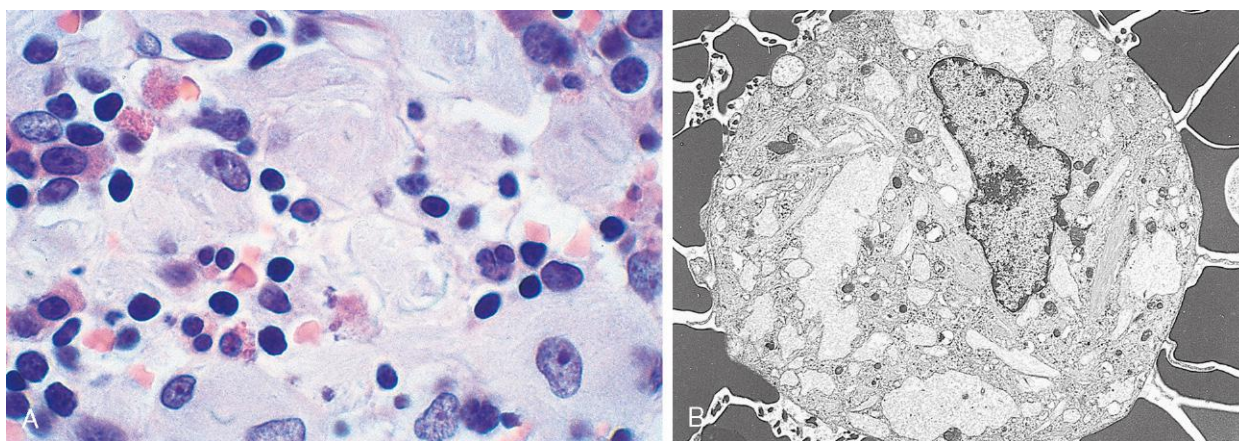


Figura 6-11 Enfermedad de Gaucher con afectación de la médula ósea. **A.** Células de Gaucher con abundante citoplasma granular cargado de lípidos. **B.** Microfotografía electrónica de las células de Gaucher con lisosomas distendidos y alargados.

(Por cortesía del Dr. Matthew Fries, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

recientes estudios clínicos con pacientes, al producir una disminución de la esplenomegalia y una mejoría de la afectación ósea. En el horizonte vemos ya la terapia con el gen de la glucocerebrosidasa, que consistiría en la infusión de células madre hematopoyéticas autólogas transfectadas con el gen normal.

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) se caracterizan por una degradación defectuosa (y, por tanto, un depósito excesivo) de mucopolisacáridos en diversos tejidos. Recuérdese que los mucopolisacáridos forman parte de la sustancia de base de tejido conjuntivo y son sintetizados por los fibroblastos del mismo. La mayoría de los mucopolisacáridos son secretados a la sustancia de base, pero una cierta fracción es degradada dentro de los lisosomas. Diversas enzimas están implicadas en esta vía catabólica; la carencia de estas enzimas conlleva la acumulación de mucopolisacáridos dentro de los lisosomas. Se han descrito diversas variantes clínicas de MPS, clasificadas numéricamente desde MPS de tipo I a MPS de tipo VII, cada una de las cuales es producida por el déficit de una enzima específica. Entre los mucopolisacáridos que se acumulan dentro de los tejidos se encuentran los sulfatos de dermatano, de heparano, de queratano y (en algunos casos) de condroitina.

Las amenazas más habituales que encontramos en todas las MPS son la hepatoesplenomegalia, las deformidades óseas, las lesiones de las válvulas cardíacas y los depósitos subendoteliales arteriales, en particular en las arterias coronarias, así como las lesiones cerebrales. En muchos de los síndromes más prolongados, las lesiones subendoteliales coronarias provocan isquemia miocárdica. *Por tanto, el infarto de miocardio y la descompensación miocárdica son causas importantes de muerte.* En la mayoría de los casos, el cuadro se asocia a *facies tosca, turbidez de la córnea, rigidez articular y retraso mental.* La excreción en orina de los mucopolisacáridos acumulados a menudo está aumentada. La herencia de todos esos trastornos, excepto uno, es autosómica recesiva. La excepción, el síndrome de Hunter, es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. De las siete variantes que se reconocen, solo describiremos brevemente dos síndromes bien definidos.

La MPS de tipo I, también conocida como *síndrome de Hurler*, se debe a la deficiencia de α -L-iduronidasa. En este síndrome, los niños afectados tienen una esperanza de vida de 6 a 10 años y la muerte a menudo se debe a complicaciones cardíacas. Se observa acumulación de sulfato de dermatano y de heparano en las células del sistema mononuclear fagocítico, en fibroblastos, y dentro del endotelio y de las células musculares lisas de la pared vascular. Las células afectadas están hinchadas y tienen un citoplasma claro, como resultado de la acumulación de material positivo para ácido peryódico de Schiff dentro de los lisosomas vacuolados e ingurgitados. Las inclusiones lisosómicas también se observan en las neuronas y provocan retraso mental.

La otra variante de MPS, denominada de tipo II, o *síndrome de Hunter*, difiere del síndrome de Hurler en su modo de herencia (ligada al cromosoma X), con ausencia de opacificación corneal y, a menudo, con una evolución clínica más leve. Como en el de Hurler, los mucopolisacáridos acumulados en el síndrome de Hunter son los sulfatos de heparano y de dermatano, pero como consecuencia de una deficiencia en la L-iduronato sulfatasa. A pesar de la diferencia en la deficiencia enzimática, se observa la acumulación de sustratos idénticos, puesto que la degradación de los sulfatos de heparano y dermatano requiere tanto la α -L-iduronidasa como la sulfatasa; si cualquiera de las dos falta, la degradación adicional queda bloqueada.

RESUMEN

Tesaurismosis lisosómicas

- La *enfermedad de Tay-Sachs* está causada por la incapacidad de metabolizar los gangliósidos G_{M2} por la falta de la subunidad β de la hexosaminidasa lisosómica. Los gangliósidos G_{M2} se acumulan en el SNC y causan retraso mental grave, ceguera, debilidad motora y muerte hacia la edad de 2-3 años.
- La *enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B* está causada por una deficiencia de esfingomielinasa. En la variante de tipo A, más grave, la acumulación de esfingomielina en el sistema nervioso conlleva un daño neuronal. El lípido también se almacena en los fagocitos del hígado, del bazo, de la médula ósea y de los ganglios linfáticos, lo que produce el aumento de su tamaño. En el tipo B, no aparece daño neuronal.
- La *enfermedad de Niemann-Pick de tipo C* está causada por un defecto en el transporte de colesterol y por la consiguiente acumulación de colesterol y gangliósidos en el sistema nervioso. Los niños afectados presentan ataxia, disartria y regresión psicomotora.
- La *enfermedad de Gaucher* se produce por la falta de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa y por la acumulación de glucocerebrósido en las células mononucleares fagocíticas. En la variante más común, la de tipo I, los fagocitos afectados están agrandados (células de Gaucher) y se acumulan en el hígado, el bazo y la médula ósea, lo que provoca hepatoesplenomegalia y erosión ósea. Los tipos II y III tienen una afectación neuronal variable.
- Las MPS se producen por la acumulación de mucopolisacáridos en muchos tejidos, incluidos el hígado, el bazo, el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, la córnea y las articulaciones. En todas las formas de la enfermedad, los pacientes afectados tienen rasgos faciales toscos. En el síndrome de Hurler hay opacificación corneal, y depósitos valvulares y en las arterias coronarias, y la muerte se produce en la infancia. El síndrome de Hunter tiene una evolución más leve.

Tesaurismosis del glucógeno (glucogenosis)

La deficiencia heredada de cualquiera de las enzimas implicadas en la síntesis o degradación del glucógeno puede producir una acumulación excesiva de este o de alguna forma anómala del mismo en diversos tejidos. El tipo de glucógeno almacenado, su localización intracelular y la distribución tisular de las células afectadas varían en función de la deficiencia enzimática específica. Independientemente del tejido o de las células afectados, el glucógeno suele almacenarse dentro del citoplasma o, a veces, en el interior de los núcleos. Una variante, la enfermedad de Pompe, es una forma de tesaurismosis lisosómica, puesto que la enzima deficiente se localiza en los lisosomas. La mayoría de las glucogenosis son heredadas como enfermedades autosómicas recesivas, como es habitual en los síndromes por «deficiencia enzimática».

Se han descrito aproximadamente una docena de formas de glucogenosis en función de las deficiencias enzimáticas específicas. Según la fisiopatología, se pueden agrupar en tres categorías (tabla 6-5):

- *Tipo hepático.* El hígado contiene diversas enzimas que sintetizan glucógeno para su depósito y que también lo degradan en glucosa libre. De ahí que una deficiencia de las enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo del glucógeno se asocie a dos efectos clínicos principales: *aumento*

Tabla 6-5 Principales subgrupos de glucogenosis

Categoría clínico-patológica	Tipo específico	Deficiencia enzimática	Cambios morfológicos	Características clínicas
Tipo hepático	Hepatorrenal (enfermedad de von Gierke de tipo I)	Glucosa-6-fosfatasa	<i>Hepatomegalia:</i> acumulaciones intracitoplásmicas de glucógeno y pequeñas cantidades de lípidos; glucógeno intranuclear <i>Nefromegalía:</i> acumulaciones intracitoplásmicas de glucógeno en las células epiteliales tubulares corticales	En pacientes no tratados, falta de apetito, retraso del crecimiento, hepatomegalia y nefromegalía Hipoglucemia debida al fallo de movilización de la glucosa, a menudo llega a producir convulsiones Hiperlipidemia e hiperuricemia por alteración del metabolismo de la glucosa; muchos pacientes desarrollan gota y xantomas cutáneos Tendencia a presentar hemorragias por disfunción plaquetaria Con tratamiento (proporcionando una fuente continua de glucosa); la mayoría de los pacientes sobreviven y desarrollan complicaciones tardías (p. ej., adenomas hepáticos)
Tipo miopático	Síndrome de McArdle (tipo V)	Fosforilasa muscular	<i>Solo músculo esquelético:</i> acumulaciones de glucógeno predominantemente en localización por debajo del sarcolema	Agujetas dolorosas asociadas al ejercicio extenuante La mioglobulinuria ocurre en el 50% de los casos Inicio en adultos (>20 años) El ejercicio muscular no consigue elevar la concentración de lactato en sangre venosa Compatible con una longevidad normal
Varios tipos	Glucogenosis generalizada (enfermedad de Pompe de tipo II)	Glucosidasa lisosómica (maltasa ácida)	<i>Hepatomegalia leve:</i> balonamiento de los lisosomas con glucógeno creando un patrón citoplasmático en encaje <i>Cardiomegalia:</i> el glucógeno está dentro del sarcoplasma, así como unido a la membrana <i>Músculo esquelético:</i> similar al corazón (v. «Cardiomegalia»)	Cardiomegalia masiva, hipotonía muscular e insuficiencia cardiorrespiratoria a los 2 años La forma más leve del adulto en la que solo está afectado el músculo esquelético se presenta con miopatía crónica

de tamaño del hígado por depósito de glucógeno e hipoglucemia debida a la insuficiencia de producción de glucosa (fig. 6-12). La enfermedad de von Gierke (glucogenosis de tipo I), producida por la carencia de glucosa-6-fosfatasa, es el ejemplo más importante de la forma hepática de glucogenosis (v. tabla 6-5).

- *Tipo miopático.* En el músculo estriado, el glucógeno es una fuente importante de energía. No es sorprendente que la mayoría de las formas de tesarismosis del glucógeno afecten a los músculos. Cuando las enzimas implicadas en la glucólisis son deficientes, se producen el depósito de glucógeno en los músculos y una debilidad muscular asociada, como consecuencia de una alteración en la producción de energía. Típicamente, las formas miopáticas de las tesarismosis del glucógeno se caracterizan por dolores musculares después del ejercicio, mioglobulinuria e incapacidad de elevación de las concentraciones sanguíneas de lactato inducidas por ejercicio por el bloqueo de la glucólisis. La enfermedad de McArdle (glucogenosis de tipo V), producida por la deficiencia de la fosforilasa muscular, es el prototipo de las glucogenosis miopáticas.
- La glucogenosis de tipo II (*enfermedad de Pompe*) se debe a una deficiencia de maltasa ácida lisosómica y, por tanto, se asocia al depósito de glucógeno prácticamente en todos los órganos, aunque la cardiomegalia es el más prominente de ellos. Los pacientes más afectados fallecen en 2 años tras el inicio de la insuficiencia cardiorrespiratoria. El tratamiento con la enzima que falta (glucosidasa) puede revertir el daño del músculo cardíaco e incrementa modestamente la esperanza de vida.

RESUMEN

Tesarismosis del glucógeno

- La deficiencia heredada de enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno puede conllevar un depósito del glucógeno normal o de sus formas anómalas, predominantemente en el hígado o en los músculos, o en todos los tejidos.
- En la *forma hepática* (enfermedad de von Gierke), el depósito de glucógeno se produce en los hepatocitos, debido a la falta de la glucosa-6-fosfatasa hepática. Existen diversas *formas miopáticas*, como la enfermedad de McArdle, en las que la falta de fosforilasa muscular provoca el depósito en los músculos esqueléticos y las agujetas después del ejercicio. En la *enfermedad de Pompe*, falta la maltasa ácida lisosómica y todos los órganos están afectados, pero el daño cardíaco es el predominante.

Enfermedades causadas por mutaciones de genes que codifican proteínas que regulan el crecimiento celular

Como se detalló en el capítulo 5, dos clases de genes, los protooncogenes y los genes supresores tumorales, regulan el crecimiento y la diferenciación de células normales. Las mutaciones que afectan a estos genes, en su mayor parte en las células somáticas, están implicadas en la patogenia de los tumores. Sin

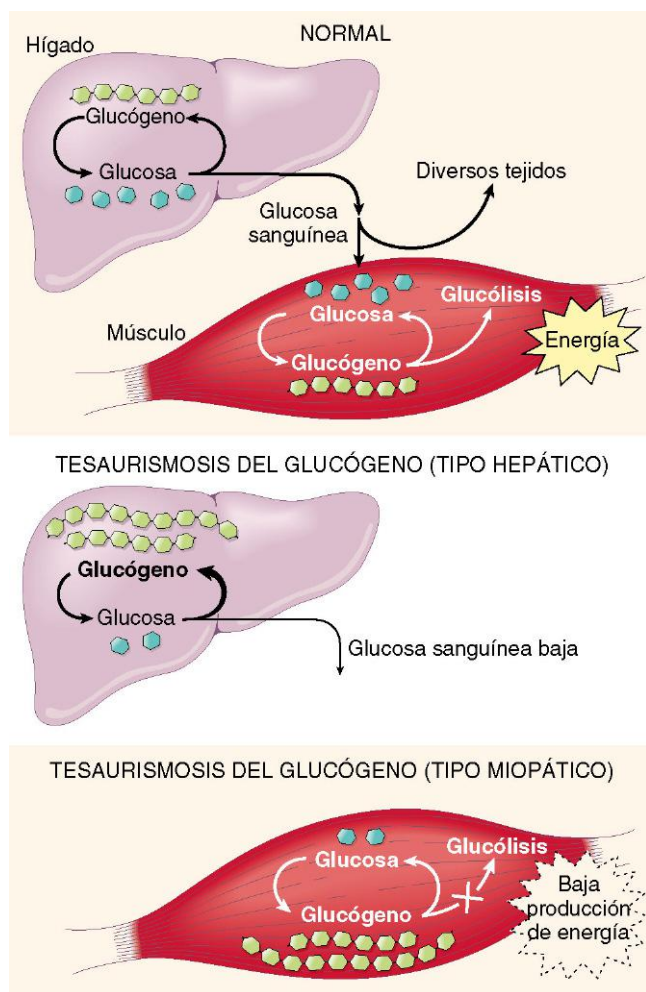


Figura 6-12 Arriba. Esquema simplificado del metabolismo normal del glucógeno en el hígado y músculos esqueléticos. **Centro.** Efectos de una deficiencia heredada de enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo del glucógeno. **Abajo.** Consecuencias de una deficiencia genética en las enzimas que metabolizan el glucógeno en los músculos esqueléticos.

embargo, en aproximadamente el 5-10% de todos los cánceres, las mutaciones que afectan a ciertos genes supresores tumorales están presentes en todas las células del organismo, incluidas las células germinales, y, de esta manera, pueden transmitirse a los descendientes. Estos genes mutados predisponen a estos a padecer tumores hereditarios, un tema abordado con mayor detalle en el capítulo 5.

TRASTORNOS MULTIGÉNICOS COMPLEJOS

Los trastornos multigénicos complejos — denominados también trastornos multifactoriales o poligénicos — se deben a las interacciones entre formas variantes de genes y factores ambientales. Una variante genética que tiene como mínimo dos alelos y se presenta al menos en el 1% de la población se denomina *polimorfismo*. De acuerdo con la hipótesis de enfermedad común-variante común, los trastornos multigénicos complejos se producen cuando existen muchos polimorfismos que se heredan simultáneamente, cada uno de ellos con un efecto modesto y una penetrancia baja. A partir de los estudios de trastornos complejos

frecuentes, como la diabetes de tipo 1, se han deducido dos hechos importantes:

- Aunque los trastornos complejos son consecuencia de la herencia colectiva de muchos polimorfismos, el significado de los diferentes polimorfismos también es distinto. Por ejemplo, de los 20 o 30 genes implicados en la diabetes de tipo 1, 6 o 7 son los más importantes y algunos alelos HLA contribuyen en más del 50% al riesgo (v. capítulo 19).
- Algunos polimorfismos son comunes a varias enfermedades del mismo tipo, mientras que otros son específicos de la enfermedad. Esta observación se demuestra al estudiar las enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario (v. capítulo 4).

Hay varias características fenotípicas normales que están reguladas por una herencia multigénica, como el color del pelo, de los ojos o de la piel, la talla y la inteligencia. Esas características (también conocidas como *locus del rasgo cualitativo* [QTL, del inglés *quantitative trait loci*]) muestran una variación continua dentro de cada grupo de población y entre los distintos grupos de población. Sin embargo, las influencias del entorno modifican significativamente la expresión fenotípica de los rasgos complejos. Por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 2 presenta muchas de las características que definen un trastorno multigénico complejo. Es bien sabido que, clínicamente, las personas afectadas a menudo muestran manifestaciones clínicas de esta enfermedad cuando aumentan de peso. Por tanto, la obesidad, igual que otras influencias ambientales, desenmascara el rasgo genético diabético. Para asignar a una enfermedad este modo de herencia, hay que ser cautos. Tal atribución depende de muchos factores relacionados con la agrupación en familias y de la exclusión de los modos de transmisión mendelianos y cromosómicos. La amplitud de los niveles de intensidad de una enfermedad indica que se trata de un trastorno multigénico complejo, pero, como hemos señalado con antes, este fenómeno también se explica por la expresividad variable y por la reducción de la penetrancia de los genes mutantes aislados. Debido a estos problemas, en ocasiones resulta difícil diferenciar los trastornos mendelianos de los multifactoriales.

ENFERMEDADES CITOGENÉTICAS

Las anomalías cromosómicas se producen con mucha más frecuencia de lo que generalmente se aprecia. Se estima que en torno a 1 de cada 200 lactantes recién nacidos tiene alguna forma de anomalía cromosómica. El valor es mucho mayor en fetos que no llegan a término. Se estima que el feto tiene una anomalía cromosómica en el 50% de los abortos espontáneos producidos a lo largo del primer trimestre de la gestación. Los trastornos citogenéticos pueden proceder de alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas y afectar a cromosomas autosómicos o sexuales.

Antes de embarcarnos en la descripción de las aberraciones cromosómicas, debería recordarse que la realización de un cariotipo es la herramienta básica del citogenetista. El *cariotipo* es la representación fotográfica de una muestra de la metafase teñida en la que los cromosomas se muestran en orden decreciente de longitud. Se han desarrollado varias técnicas para teñir los cromosomas. Con la ampliamente utilizada técnica de tinción de Giemsa (formación de bandas G), se puede ver que cada conjunto de cromosomas posee un patrón característico de bandas claras y oscuras alternantes de grosor variable (fig. 6-13). El empleo de técnicas de bandas permite identificar cada cromosoma, así como detectar y localizar las anomalías estructurales que son suficientemente grandes como para producir variaciones en el patrón de las bandas (descritas más adelante).

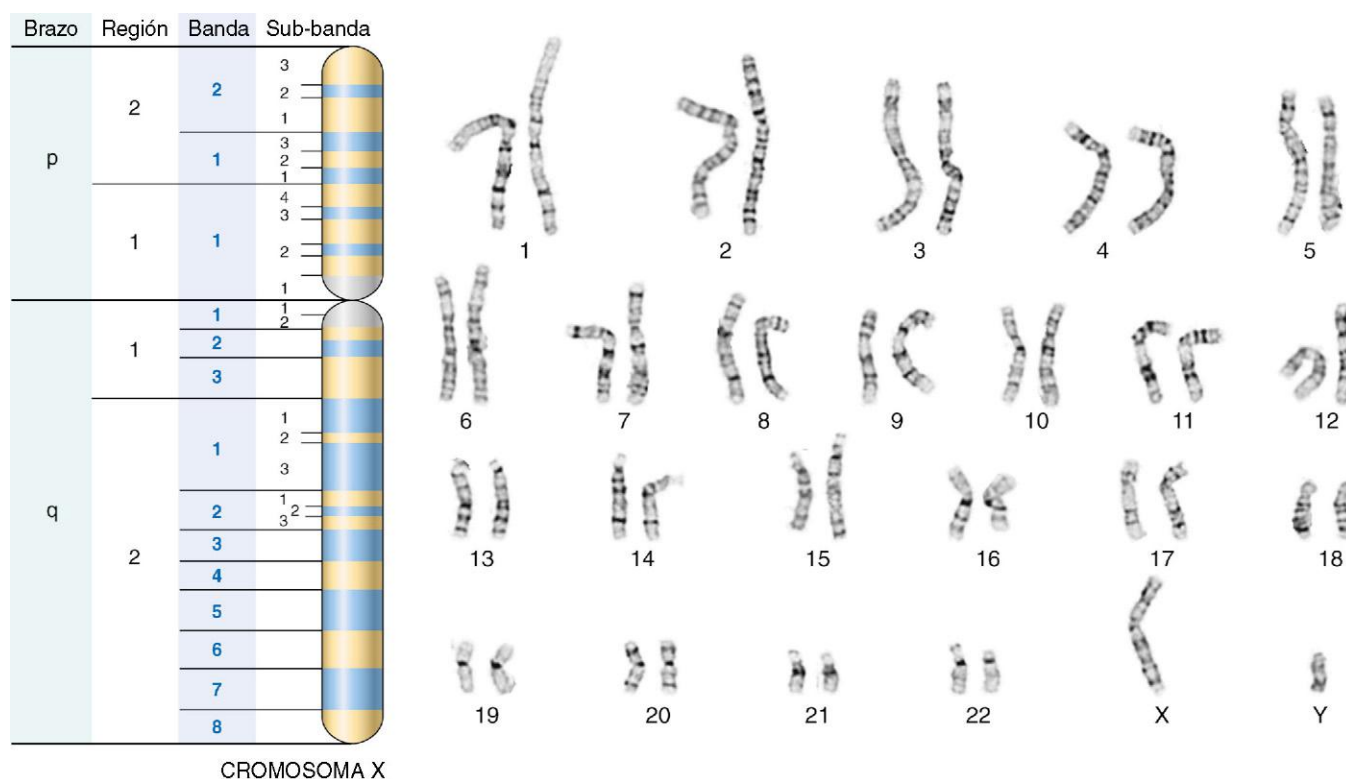


Figura 6-13 Cariotipo con bandas G de un hombre normal (46,XY). También se muestra el patrón de bandas del cromosoma X, con la nomenclatura de los brazos, de las regiones, las bandas y las sub-bandas.

(Cariotipo, por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Anomalías numéricas

En el ser humano, el recuento normal de cromosomas es de 46 (es decir, $2n = 46$). Cualquier múltiplo exacto del número haploide (n) se denomina *euploidía*. Los números cromosómicos, como $3n$ y $4n$, se conocen como *poliploidías*. Por lo general, la poliploidía conlleva un aborto espontáneo. Cualquier número que no sea un múltiplo exacto de n se llama *aneuploidía*. La causa principal de aneuploidía es la falta de disyunción de la pareja homóloga de cromosomas durante la primera división meiótica y la falta de separación de las cromátidas hermanas durante la segunda división meiótica. Esto último también puede ocurrir durante la división celular somática e implica la producción de dos células aneuploides. La falta de emparejamiento de cromosomas homólogos, seguida de una distribución aleatoria (retraso de la anafase) también puede conllevar una aneuploidía. Cuando no hay disyunción en el momento de la meiosis, los gametos formados tienen o bien un cromosoma adicional ($n + 1$) o bien carecen de un cromosoma ($n - 1$). La fecundación de tales gametos por gametos normales produciría dos tipos de cigotos: trisómicos, con un cromosoma adicional ($2n + 1$) o monosómicos ($2n - 1$). La monosomía que afecta a un autosoma es incompatible con la vida, mientras que las trisomías de ciertos autosomas y la monosomía que afecta a los cromosomas sexuales son compatibles con la vida. Estas, como veremos, se asocian a grados variables de anomalías fenotípicas. El *mosaicismo* es el término utilizado para describir la presencia de dos o más poblaciones de células con diferentes complementos de los cromosomas en un mismo individuo. En el contexto del número de cromosomas, la falta de disyunción mitótica poscigótica produciría un trisómico y una célula hija monosómica; los descendientes de estas células producirían así un mosaico. Como se describe más adelante, el

mosaicismo que afecta a los cromosomas sexuales es frecuente, mientras que el autosómico no lo es.

Anomalías estructurales

Los cambios estructurales en los cromosomas suelen producirse por la rotura cromosómica seguida de la pérdida o del reordenamiento del material. Habitualmente, tales cambios se designan utilizando una abreviatura citogenética en la que *p* (del francés *petit*, «pequeño») denota el brazo corto de un cromosoma, y *q*, el brazo largo. Cada brazo se divide, a su vez, en regiones numeradas (1, 2, 3, etc.) desde el centrómero hacia fuera, y dentro de cada región las bandas quedan ordenadas numéricamente (v. fig. 6-13). Por tanto, 2q34 indica el cromosoma 2, el brazo largo, la región 3, la banda 4. Los patrones de reordenamiento cromosómico tras la rotura (v. fig. 6-12) son como sigue:

- La *translocación* implica la transferencia de una parte de un cromosoma a otro. Por lo general, el proceso es recíproco (es decir, se intercambian fragmentos entre dos cromosomas). En la abreviatura genética, las translocaciones se indican por una *t*, seguida de los cromosomas implicados por orden numérico —por ejemplo, 46,XX,t(2;5)(q31;p14). Esto indicaría una translocación recíproca que afecta al brazo largo (q) del cromosoma 2 en la región 3, banda 1, y al brazo corto del cromosoma 5, en la región 1, banda 4—. Cuando se intercambian los fragmentos rotos completos, la translocación recíproca equilibrada (fig. 6-14) no es dañina para el portador, que tiene un número normal de cromosomas y el material genético al completo. Sin embargo, durante la gametogénia, se forman gametos anómalos

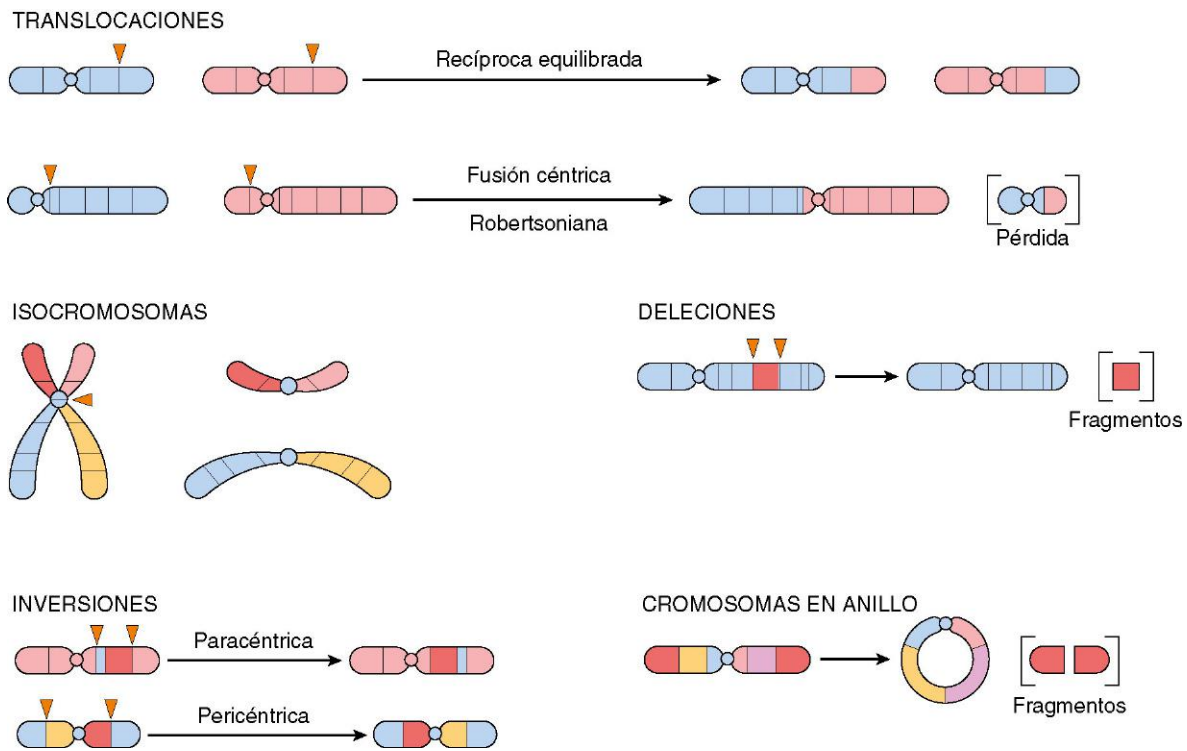


Figura 6-14 Tipos de reordenamientos cromosómicos.

(desequilibrados), que dan origen a cigotos anómalos. Un patrón especial de translocación que afecta a dos cromosomas acrocéntricos se denomina translocación *de tipo fusión céntrica*, o *robertsoniana*. Típicamente, las roturas se producen cerca del centrómero y afectan a los brazos cortos de ambos cromosomas. La transferencia de los segmentos da lugar a un cromosoma muy grande y a uno extremadamente pequeño (v. fig. 6-14). Los fragmentos cortos se pierden y el portador tiene 45 cromosomas. Puesto que los brazos cortos de todos los cromosomas acrocéntricos portan genes muy redundantes (p. ej., genes del ARN ribosómico), esta pérdida es compatible con la vida. Sin embargo, durante la gametogénesis surgen dificultades y se forman gametos desequilibrados que podrían dar lugar a una descendencia anómala.

- Los *isocromosomas* se producen por la división horizontal más que vertical de los centrómeros. Uno de los dos brazos del cromosoma se pierde y el otro queda duplicado, lo que da lugar a un cromosoma con tan solo dos brazos cortos o dos largos. El isocromosoma más frecuente presente en nacidos vivos implica el brazo largo del cromosoma X y se designa *i(Xq)*. Cuando la fecundación se produce por un gameto que contiene un cromosoma X normal, hay una monosomía para los genes del Xp y una trisomía para los del Xq.
- La *delección* implica la pérdida de una porción de un cromosoma. Una única rotura puede eliminar un segmento terminal. Dos roturas intersticiales, con unión de los segmentos proximal y distal, pueden provocar la pérdida de un segmento intermedio. El fragmento aislado, que carece de centrómero, casi nunca sobrevive y, por tanto, se pierden muchos genes.
- Las *inversiones* ocurren cuando hay dos roturas intersticiales en un cromosoma y el segmento se vuelve a unir después de un giro completo.

- Un *cromosoma en anillo* es una variante de una delección. Tras la pérdida de segmentos de cada extremo del cromosoma, los brazos se unen para formar un anillo.

Características generales de las enfermedades cromosómicas

- Los trastornos cromosómicos pueden estar asociados a ausencia (delección, monosomía), exceso (trisomía) o reordenamientos anómalos (translocaciones) de los cromosomas.
- Por lo general, la pérdida de material cromosómico produce defectos más graves que su ganancia.
- El exceso de material cromosómico puede derivar de un cromosoma completo (como en la trisomía) o de parte de un cromosoma (como en la translocación robertsoniana).
- Los desequilibrios de los cromosomas sexuales (exceso o pérdida) se toleran mucho mejor que otros similares en cromosomas autosómicos.
- Los trastornos de los cromosomas sexuales a menudo producen anomalías sutiles, a veces no detectadas en el momento del nacimiento. La infertilidad, una manifestación frecuente, no puede diagnosticarse hasta la adolescencia.
- En la mayoría de los casos, los trastornos cromosómicos se producen por cambios *de novo* (es decir, los progenitores son normales y el riesgo de reaparición en los descendientes es bajo). Una excepción infrecuente, pero importante, de este principio viene mostrada por la forma de translocación en el síndrome de Down (descrito más adelante).

A continuación se muestran algunos ejemplos específicos de enfermedades que implican cambios en el cariotipo.

Enfermedades citogenéticas que afectan a los autosomas

Tres trisomías autosómicas (21, 18 y 13) y un síndrome de delección (el síndrome del maullido de gato, *cri du chat*), que es el resultado de la delección parcial del brazo corto del cromosoma 5, fueron las primeras anomalías cromosómicas identificadas. Más recientemente, se han descrito diversas trisomías adicionales y síndromes de delección (como el que afecta al 22q). La mayoría de estos trastornos son bastante infrecuentes, pero sus características clínicas podrían permitir reconocerlos fácilmente (fig. 6-15).

Tan solo la trisomía 21 y la delección 22q11.2 ocurren con la suficiente frecuencia como para que esté justificado considerarlos a continuación.

Trisomía 21 (síndrome de Down)

El síndrome de Down es la enfermedad cromosómica más frecuente. Cerca del 95% de los individuos afectados tienen trisomía 21, de forma que su recuento cromosómico es 47. Como se ha mencionado antes, la causa más frecuente de trisomía y, por tanto, de síndrome Down es la *falta de disyunción meiótica*. Los progenitores de estos niños tienen un cariotipo normal y son normales en todos los aspectos. *La edad materna tiene una fuerte influencia sobre la incidencia de síndrome de Down*. Su incidencia es de 1 caso por cada 1.550 nacidos vivos de mujeres menores de 20 años, pero de 1 de cada 25 nacidos vivos de madres mayores de 45 años. La correlación con la edad materna sugiere que, en la mayoría de los casos, la falta de disyunción meiótica del cromosoma 21 ocurre en el óvulo. De hecho, en el 95% de los casos el cromosoma adicional es de origen materno. No se comprende totalmente la razón del aumento de susceptibilidad del óvulo a la falta de disyunción. No se ha encontrado un efecto de la edad paterna en aquellos casos en los que el cromosoma adicional deriva del padre.

En cerca del 4% de todos los pacientes con trisomía 21, el material cromosómico adicional está presente no como un cromosoma de más sino como una translocación del brazo largo del cromosoma 21 al 22 o al 14. Tales casos son, habitualmente (pero no siempre), familiares, y el cromosoma translocado se hereda de uno de los progenitores, que con mayor frecuencia es portador de una translocación robertsoniana. Aproximadamente el 1% de los pacientes con trisomía 21 presentan mosaicismo y suelen tener una mezcla de células con 46 y 47 cromosomas. Este fenómeno se debe a la falta de disyunción mitótica del cromosoma 21 durante un estadio precoz de la embriogénesis. En tales casos, los síntomas son variables y más leves, en función de la proporción de células anómalas.

Las características clínicas diagnósticas de esta afección —perfil facial plano, fisuras palpebrales oblicuas y pliegues epicánticos (v. fig. 6-15)— normalmente son evidentes a simple vista, incluso en el momento del nacimiento. El síndrome de Down es la principal causa de retraso mental intenso. Aproximadamente el 80% de las personas afectadas tienen un CI de 25 a 50. Resulta irónico que estos niños, que presentan una discapacidad tan importante, puedan ser tan bondadosos y tiernos, e incluso son más dóciles que sus hermanos normales más afortunados. También es interesante que algunos mosaicismos con síndrome de Down tengan variaciones fenotípicas leves, y a menudo los pacientes, incluso, presentan una inteligencia normal o casi normal. Además de las anomalías fenotípicas y del retraso mental ya mencionadas, cabe destacar otros aspectos del cuadro clínico:

- Aproximadamente el 40% de los pacientes tienen una cardiopatía congénita, habitualmente con defectos del cojínete

endocárdico, incluidas las comunicaciones interauriculares, las malformaciones de las válvulas auriculoventriculares y las comunicaciones interventriculares (v. capítulo 10). Los problemas cardíacos son responsables de la mayoría de las muertes de lactantes y niños pequeños. También es frecuente encontrar otras malformaciones congénitas, como atresia de esófago e intestino delgado.

- Los niños con trisomía 21 tienen un riesgo de 10 a 20 veces mayor de desarrollar leucemias agudas, tanto linfoblásticas como mieloides agudas (v. capítulo 11).
- Prácticamente todos los pacientes con trisomía 21 mayores de 40 años desarrollan alteraciones neurológicas características de la enfermedad de Alzheimer, un trastorno degenerativo del cerebro (v. capítulo 22).
- Los pacientes con síndrome de Down presentan respuestas inmunitarias anómalas que predisponen a la aparición de infecciones graves, en particular de los pulmones, y a problemas autoinmunitarios de la glándula tiroides (v. capítulo 19). Aunque se han descrito varias anomalías que afectan principalmente a la función de los linfocitos T, aún no se conoce la causa de estas alteraciones inmunitarias.

A pesar de todos esos problemas, la mejoría de la asistencia sanitaria ha aumentado la longevidad de las personas con trisomía 21. Actualmente, su mediana de edad en el momento de la muerte es de 47 años (cuando en 1983 era de 25 años). Aunque el cariotipo del síndrome de Down se conoce desde hace décadas, la base molecular de esta enfermedad sigue siendo un misterio. Los datos obtenidos en el proyecto genoma humano indican que el cromosoma 21 es portador de unos 500 genes conocidos, de los cuales aproximadamente 170 son genes codificadores conservados de proteínas, y 5, de mi-ARN, pero no se sabe si el fenotipo del síndrome se relaciona con un aumento de la cantidad de genes codificadores de proteínas en el propio cromosoma 21 o con los efectos de la alteración de la regulación de la expresión del mi-ARN en los genes objetivo situados en otros cromosomas (como se ha descrito antes, el mi-ARN actúa mediante la inhibición de la expresión génica objetivo). En la patogenia del síndrome de Down, como «principales responsables», han surgido dos genes candidatos del cromosoma 21, *DYRK1A*, que codifica una serina-treonina cinasa, y *RCAN1* (regulador de *calcineurina 1*), que codifica una proteína que inhibe una enzima fosfatasa celular fundamental, la calcineurina.

Síndrome de delección 22q11.2

El síndrome de delección 22q11.2 comprende el espectro de trastornos derivados de una pequeña eliminación intersticial de la banda 11 del brazo largo del cromosoma 22. Entre las características clínicas de esta delección se encuentran una cardiopatía congénita que afecta a los tractos de salida, anomalías del paladar, dimorfismo facial, retraso del desarrollo, hipoplasia tímica con alteración de la inmunidad de los linfocitos T (v. capítulo 4) e hipoplasia paratiroidea que causa hipocalcemia (v. capítulo 19). Previamente, se pensó que estas características clínicas representaban dos trastornos distintos: el *síndrome de DiGeorge* y el *síndrome velocardiofacial*. Sin embargo, en la actualidad se sabe que ambos están causados por una delección de 22q11.2. Se cree que las variaciones en el tamaño y en la posición de esta delección son las responsables de las manifestaciones clínicas variables. Cuando la inmunodeficiencia de linfocitos T y la hipocalcemia son los hallazgos dominantes, se dice que los pacientes padecen el *síndrome de DiGeorge*, mientras que los individuos con el denominado *síndrome velocardiofacial* tienen una inmunodeficiencia leve con dismorfología y defectos cardíacos marcados. Además de estas

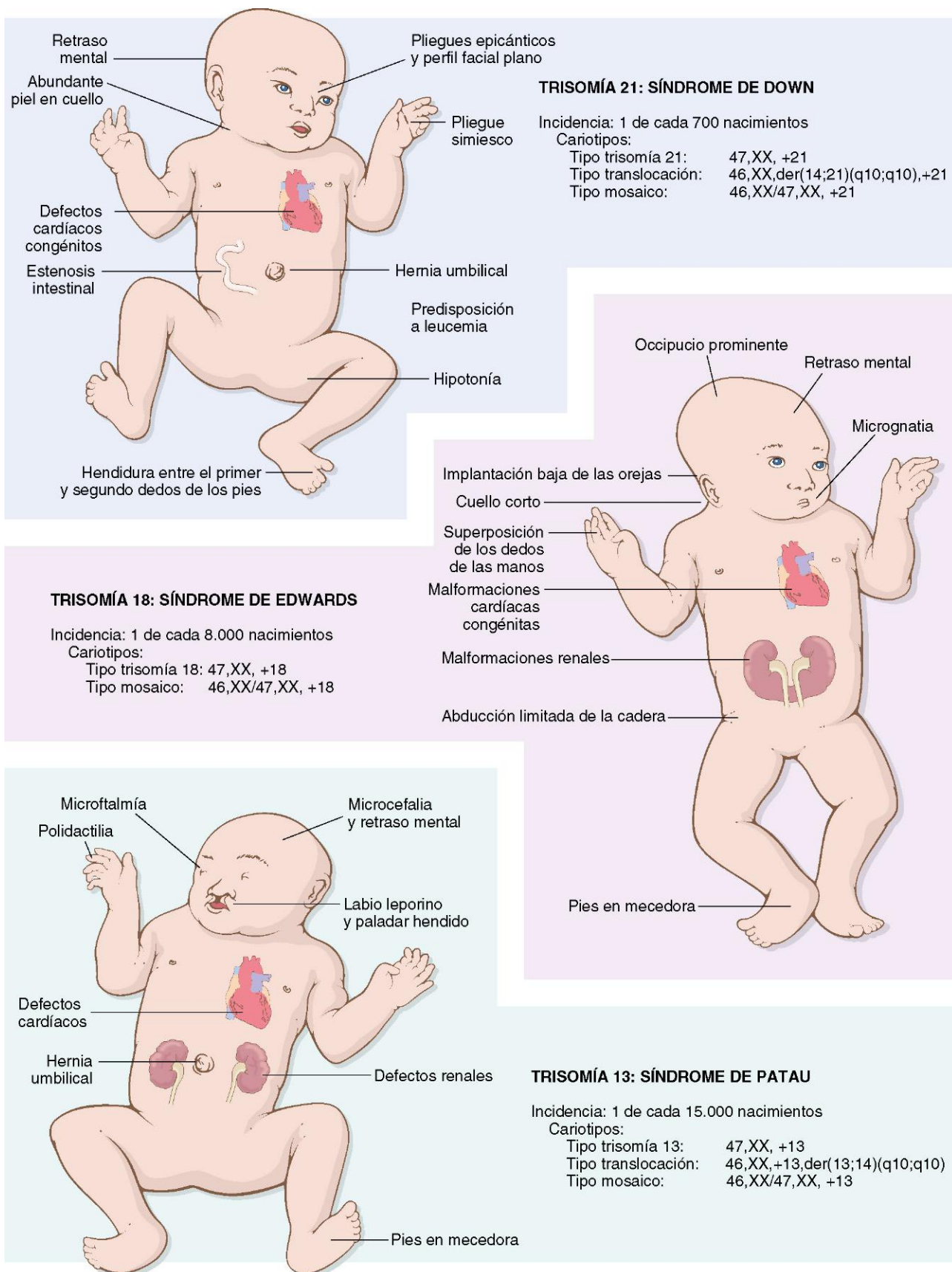


Figura 6-15 Características clínicas y cariotipos de los tres tipos más frecuentes de trisomías autosómicas.

malformaciones, los pacientes con deleción 22q11.2 tienen un riesgo particularmente elevado de presentar psicosis, como esquizofrenia y trastornos bipolares. No se conoce totalmente la base molecular de este síndrome. La región afectada del cromosoma 22 codifica muchos genes. De entre ellos, se sospecha del gen *TBX1*, que codifica un factor de transcripción, puesto que su pérdida parece correlacionarse con la aparición del síndrome de DiGeorge.

El diagnóstico de esta afección puede sospecharse en función de la clínica, pero solo puede establecerse mediante la detección de la eliminación mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridization*) (v. fig. 6-37, B).

RESUMEN

Enfermedades citogenéticas que afectan a los autosomas

- El síndrome de Down está causado por una copia adicional de genes en el cromosoma 21, habitualmente debido a una trisomía 21, y con menos frecuencia a la translocación de material cromosómico adicional desde el cromosoma 21 a otros cromosomas o por mosaicismo.
- Los pacientes con síndrome de Down presentan retraso mental grave, perfil facial plano, pliegues epicánticos, malformaciones cardíacas, mayor riesgo de leucemia e infecciones y desarrollo prematuro de enfermedad de Alzheimer.
- La deleción de genes en el locus cromosómico 22q11.2 da lugar a malformaciones que afectan a la cara, al corazón, al timo y a las glándulas paratiroides. Los trastornos resultantes se reconocen como: 1) síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica con disminución de la inmunidad de linfocitos T e hipoplasia paratiroidea con hipocalcemia), o 2) síndrome velocardiofacial (cardiopatía congénita que afecta a los tractos de salida, dimorfismo facial y retraso del desarrollo).

Enfermedades citogenéticas que afectan a los cromosomas sexuales

Una serie de cariotipos anómalos que implican los cromosomas sexuales, de 45,X a 49,XXXXY, son compatibles con la vida. De hecho, se ha identificado a hombres fenotípicamente normales con dos o incluso tres cromosomas Y. Tales desviaciones cariotípicas extremas no se encuentran en los autosomas. En gran parte, esto se relaciona con dos factores: 1) «lionización» de los cromosomas X, y 2) la poca cantidad de información genética transportada por el cromosoma Y. La consideración de «lionización» debe comenzar con Mary Lyon, quien, en 1962, propuso que en las mujeres solo un cromosoma X es genéticamente activo. La inactivación de X ocurre pronto en la vida fetal, alrededor de 16 días después de la concepción, y de forma aleatoria inactiva el cromosoma X, bien de origen paterno o materno, en cada una de las células primitivas que representan el desarrollo embrionario. Una vez inactivado, el propio cromosoma X permanece genéticamente neutralizado en toda la descendencia de estas células. Además, todos menos un cromosoma X quedan inactivados, de forma que una mujer 48,XXXX tan solo tiene un cromosoma X activo. Este fenómeno explica por qué mujeres normales no tienen el doble (en comparación con los hombres) de atributos fenotípicos codificados por el cromosoma X. La hipótesis de Lyon también explica por qué las mujeres normales son, en realidad,

mosaicos que contienen dos poblaciones celulares: una con un cromosoma materno X activo y la otra con un cromosoma X paterno activo.

Si bien es precisa en sus fundamentos, la hipótesis de Lyon ha sufrido algunas modificaciones. En particular, se ha revisado la suposición inicial de que todos los genes del cromosoma X inactivos están «apagados», ya que los estudios más recientes indican que el 21% de los genes Xp, y un pequeño número (3%) de los Xq, se escapan a la inactivación del cromosoma X. Esta posibilidad tiene implicaciones en lo que respecta a los trastornos monosómicos del cromosoma X, o síndrome de Turner, como veremos más adelante.

La presencia de cromosomas Y adicionales se tolera con facilidad, ya que la única información conocida que transportan parece estar relacionada con la diferenciación a sexo masculino. Cabe destacar que, sea cual sea el número de cromosomas X, la presencia de un cromosoma Y dicta invariablemente el fenotipo masculino. El gen de la diferenciación a hombre (*SRY*, región determinante del sexo en el cromosoma Y) se localiza en el brazo corto de este cromosoma.

A continuación, se revisan brevemente dos trastornos, los síndromes de Klinefelter y de Turner, que son consecuencia de aberraciones de los cromosomas sexuales.

Síndrome de Klinefelter

Este síndrome se define mejor como hipogonadismo masculino y se desarrolla cuando hay al menos dos cromosomas X y uno o más cromosomas Y. La mayoría de los pacientes son 47,XXY. Este cariotipo se produce por la falta de disyunción de los cromosomas sexuales durante la meiosis. El cromosoma X adicional puede ser de origen materno o paterno. La edad materna avanzada y los antecedentes de irradiación, de cualquiera de los progenitores, pueden contribuir al error meiótico que produce esta afección. Aproximadamente el 15% de los pacientes muestran patrones mosaicos, incluidos 46,XY/47,XXY, 47,XXY/48,XXXXY y variantes. Habitualmente, la presencia de una línea 46,XY en mosaicos se asocia a un trastorno clínico más leve.

El síndrome de Klinefelter se relaciona con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. En algunos pacientes, puede expresarse solo como hipogonadismo, pero la mayoría de los afectados tienen una constitución corporal característica, con un aumento de longitud entre las plantas de los pies y el hueso púbico, lo que crea la apariencia de un cuerpo estirado. También es característica la constitución corporal eunucoide. La disminución de vello facial, corporal y púbico, y la ginecomastia también se ven frecuentemente. Los testículos están marcadamente reducidos de tamaño y a veces tan solo alcanzan 2 cm en su dimensión mayor. Junto con la atrofia testicular, las concentraciones séricas de testosterona son inferiores a las normales y las urinarias de gonadotropina están elevadas.

El síndrome de Klinefelter es la causa más frecuente de hipogonadismo en hombres. Solo rara vez los pacientes son fértiles, y los que lo son probablemente presenten mosaicismo con una proporción elevada de células 46,XY. La esterilidad se debe a la alteración de la espermatogénia, a veces hasta el grado de azoospermia completa. Histológicamente, hay hialinización de los túbulos, que aparecen como estructuras fantasma en los cortes de tejido. Por el contrario, las células de Leydig son prominentes, como resultado de la hiperplasia o de un aumento aparente relacionado con la pérdida de túbulos. Aunque el síndrome de Klinefelter puede asociarse a retraso mental, el grado de afectación intelectual suele ser leve y en algunos casos indetectable. La reducción de la inteligencia se correlaciona con el número de cromosomas X adicionales. Los pacientes con síndrome de Klinefelter presentan enfermedades diversas asociadas, como cáncer de mama (20 veces más frecuente que

en los hombres normales), tumores de células germinales extragonadales y trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico.

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner, caracterizado por un hipogonadismo primario en pacientes de fenotipo femenino, se produce por una monosomía parcial o completa del brazo corto del cromosoma X. Con los métodos citogenéticos habituales, se observa la ausencia de todo el cromosoma X en el 57% de las pacientes, lo que produce un cariotipo 45,X. Estas mujeres son las más gravemente afectadas y, a menudo, el diagnóstico puede hacerse en el momento del nacimiento o en la infancia. Entre los hallazgos clínicos típicos asociados a síndrome de Turner 45,X se encuentran un significativo retraso del crecimiento, que determina una talla demasiado baja (por debajo del percentil 3); la formación de pliegues a modo de membranas en el cuello, originados por los canales linfáticos distendidos (en la lactancia); una línea de implantación del cuero cabelludo posterior baja; cúbito valgo (un aumento del ángulo normal de los brazos); tórax en escudo (corto y ancho) con pezones muy separados; paladar ojival; linfodema de manos y pies, y varias malformaciones congénitas, como riñón en herradura, válvula aórtica bicúspide y coartación aórtica (fig. 6-16). Las anomalías cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte durante la infancia. En la adolescencia, las niñas afectadas no llegan a desarrollar las características sexuales secundarias normales; los genitales permanecen infantiles, el desarrollo mamario es mínimo y crece poco vello púbico. La mayoría de las pacientes tienen amenorrea primaria, y la exploración morfológica revela transformación de los ovarios en bandas fibrosas de estroma desprovista de folículos (cintillas ováricas). El estado mental de estas mujeres es, por lo general, normal, pero se han notificado defectos sutiles en el procesamiento de la información visoespacial no verbal. Curiosamente, el hipotiroidismo causado por autoanticuerpos aparece especialmente en mujeres con el isocromosoma Xp. Hasta el 50% de ellas desarrollan hipotiroidismo clínico. En las pacientes adultas, *la combinación de talla baja y amenorrea primaria debería hacer sospechar inmediatamente un síndrome de Turner*. El diagnóstico se establece mediante la realización del cariotipo.

Aproximadamente, el 43% de las pacientes con síndrome de Turner presentan mosaicismo (una de las líneas celulares es 45,X) o tienen anomalías estructurales del cromosoma X. El hallazgo más frecuente es la delección del brazo corto, lo que produce la formación de un isocromosoma del brazo largo, 46,X,i(X)(q10). El efecto neto de las anomalías estructurales asociadas es la producción de una monosomía parcial del cromosoma X. Se han notificado combinaciones de delecciones y mosaicismo. Es importante apreciar la heterogeneidad cariotípica asociada al síndrome de Turner, puesto que es responsable de significativas variaciones en el fenotipo. Al contrario que las pacientes con monosomía X, *aquellas con mosaicismo o con variantes de eliminación pueden tener una apariencia casi normal y presentar solamente amenorrea primaria*.

La patogenia molecular del síndrome de Turner no se conoce con detalle, pero los estudios han comenzado a arrojar algo de luz. Como ya se ha comentado, ambos cromosomas X están activos durante la ovogenia y son esenciales para el desarrollo normal de los ovarios. Durante el desarrollo fetal normal, los ovarios contienen hasta 7 millones de ovocitos, que van desapareciendo gradualmente hasta que, en la menarquia, su número ha menguado hasta apenas 400.000 y en la menopausia quedan menos de 10.000. En el síndrome de Turner los ovarios del feto se desarrollan con normalidad al comienzo de la embriogénesis, pero la ausencia del segundo cromosoma X hace que se acelere

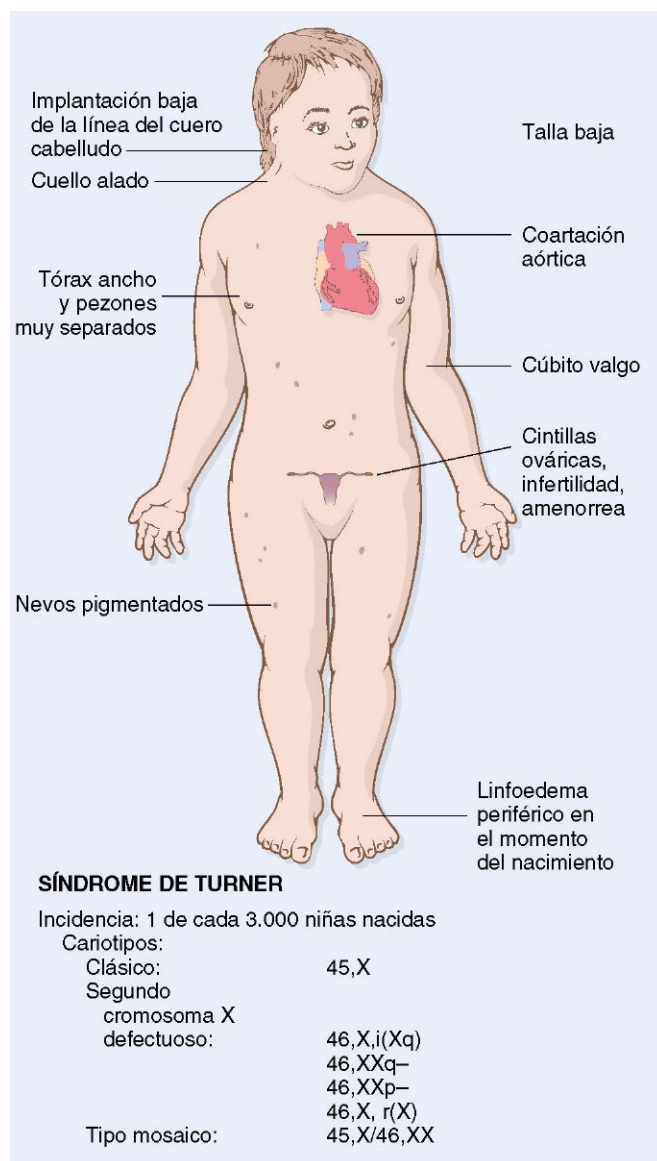


Figura 6-16 Características clínicas y cariotipos del síndrome de Turner.

la pérdida de ovocitos, que se completa hacia los 2 años de edad. En este sentido, podría decirse que la «menopausia se produce antes que la menarquia» y los ovarios quedan reducidos a unos restos fibrosos atróficos que carecen de óvulos y de folículos (*cintillas ováricas*). Como las pacientes con síndrome de Turner también presentan otras anomalías (no gonadales), se deduce que algunos genes necesarios para el crecimiento y el desarrollo normales de los tejidos somáticos también deben residir en el cromosoma X. Entre los genes implicados en el fenotipo de Turner se encuentra la secuencia homeótica del gen de talla baja (*SHOX*) en el cromosoma Xp22.33. Se trata de uno de los genes que se mantienen activos en ambos cromosomas X, un gen único, ya que dispone de un homólogo activo en el brazo corto del cromosoma Y. Por tanto, los hombres y las mujeres normales tienen dos copias de este gen. Una copia de *SHOX* da lugar a talla baja; de hecho, se detectan delecciones de este gen en el 2-5% de niños normales con talla baja. Si bien una copia de *SHOX* puede justificar el defecto de crecimiento en el síndrome de Turner, no puede explicar otras características importantes del cuadro clínico, como las malformaciones

cardíacas y las anomalías endocrinas. Evidentemente, muchos otros genes situados en el cromosoma X también deben estar implicados.

RESUMEN

Trastornos citogenéticos que implican cromosomas sexuales

- En las mujeres, un cromosoma X, ya sea de origen materno o paterno, queda aleatoriamente inactivado durante el desarrollo (hipótesis de Lyon).
- En el *síndrome de Klinefelter* hay dos o más cromosomas X con un cromosoma Y como resultado de la falta de disyunción de los cromosomas sexuales. Los pacientes presentan atrofia testicular, esterilidad, poco vello corporal, ginecomastia y constitución corporal eunucoide. Es la causa más frecuente de esterilidad masculina.
- En el *síndrome de Turner* existe una monosomía parcial o completa de los genes del brazo corto del cromosoma X, habitualmente debida a la ausencia de un cromosoma X (45,X) y con menos frecuencia por mosaicismo o por deleciones que afectan al brazo corto del cromosoma X. La talla baja, la membrana cervical, el cúbito valgo, las malformaciones cardiovasculares, la amenorrea, la falta de caracteres sexuales secundarios y las cintillas ováricas son hallazgos clínicos típicos.

ENFERMEDADES MONOGÉNICAS CON PATRONES DE HERENCIA ATÍPICOS

Tres grupos de enfermedades derivadas de mutaciones que afectan a únicos genes no siguen las reglas de herencia mendeliana:

- Enfermedades causadas por mutaciones con repetición de tripletes
- Enfermedades causadas por mutaciones en genes mitocondriales
- Enfermedades causadas por alteraciones de la impronta genómica

Mutaciones por repeticiones de tripletes: síndrome del cromosoma X frágil

El síndrome del cromosoma X frágil es el prototipo de las enfermedades en las que la mutación causante se produce en una secuencia de repetición larga de tres nucleótidos. Otros ejemplos de entidades asociadas a mutaciones con repeticiones de trinucleótidos son la enfermedad de Huntington y la distrofia miotónica. Hasta la fecha se conocen en torno a 40 trastornos causados por este tipo de mutación, todos ellos asociados a problemas neurodegenerativos. En cada uno de ellos, la *amplificación de grupos específicos de tres nucleótidos dentro del gen altera su función*. Algunas características exclusivas de las mutaciones con repeticiones de trinucleótidos, descritas más adelante, son las responsables del patrón atípico de herencia de las enfermedades asociadas.

El síndrome del cromosoma X frágil es consecuencia de una mutación del gen *FMR1*, localizado en el cromosoma Xq27.3. El síndrome debe su nombre al aspecto del cromosoma X en el cariotipo cuando se utiliza el método de diagnóstico original:

típicamente, el cultivo de las células del paciente en un medio con deficiencia de folato muestra la *discontinuidad de la tinción o el estrangulamiento del brazo largo del cromosoma X*. Este método ha sido reemplazado por el análisis del tamaño de la repetición de tripletes en el ADN (v. más adelante). Con una frecuencia de 1 paciente del sexo masculino por cada 1.550 hombres y de 1 afectada por cada 8.000 mujeres, el *síndrome del cromosoma X frágil es la segunda causa genética más frecuente de retraso mental, después del síndrome de Down*. En la clínica, los hombres afectados presentan retraso mental moderado o intenso. El fenotipo físico característico consiste en facies alargada con mandíbula grande, orejas evertidas grandes y testículos grandes (*macrorquidia*). Aunque se trata de anomalías características del síndrome del cromosoma X frágil, no siempre están presentes o pueden ser muy sutiles. La única anomalía física característica que se puede detectar en al menos el 90% de los hombres pospuberales con síndrome del cromosoma X frágil es la macrorquidia.

Igual que sucede en todas las enfermedades ligadas al cromosoma X, el síndrome del cromosoma X frágil afecta predominantemente a hombres, si bien el análisis de varias familias demuestra ciertos patrones de transmisión que no son los que se asocian a otros trastornos recesivos ligados al cromosoma X (fig. 6-17), como son:

- *Portadores del sexo masculino*: aproximadamente el 20% de los hombres que, según el análisis familiar y las pruebas moleculares, son portadores de una mutación de cromosoma X frágil son clínicamente y citogenéticamente normales. Como los hombres portadores transmiten el rasgo a sus nietos afectados a través de sus hijas (que son fenotípicamente normales), se les denomina *hombres transmisores normales*.
- *Mujeres afectadas*: entre el 30 y el 50% de las mujeres portadoras están afectadas (es decir, tienen retraso mental), una cifra mucho mayor que en otros trastornos recesivos ligados al cromosoma X.
- *Anticipación*: este término se refiere al fenómeno por el cual el cuadro clínico del síndrome del cromosoma X frágil empeora en cada generación sucesiva, ya que la mutación va siendo cada vez más dañina conforme se transmite de un hombre a sus nietos y bisnietos.

Estos hallazgos inusuales se han relacionado con la naturaleza dinámica de la mutación. En la población normal, el número de repeticiones CGG en el gen *FMR1* es pequeño, con un promedio aproximado de 29, mientras que en los individuos afectados hay entre 200 y 4.000 repeticiones. Se cree que estas llamadas mutaciones completas se originan a través de un estado intermedio de *premutaciones* caracterizadas por 52 a 200 repeticiones CGG. Los hombres y mujeres portadores tienen premutaciones. Durante la ovogenia (pero no en la espermatogenia), las premutaciones pueden convertirse en mutaciones completas por amplificación adicional de las repeticiones CGG, que, entonces, pueden transmitirse tanto a los hijos como a las hijas de la mujer portadora. Estas observaciones proporcionan una explicación de por qué algunos hombres portadores no están afectados (tienen premutaciones) y ciertas mujeres portadoras están afectadas (heredan las mutaciones completas). Estudios recientes indican que las premutaciones no son realmente tan benignas. *Aproximadamente, el 30% de las mujeres portadoras de la premutación presentan insuficiencia ovárica precoz (antes de los 40 años) y cerca de un tercio de los hombres portadores de la premutación muestran un síndrome neurodegenerativo progresivo de comienzo en la sexta década de la vida*. Este síndrome, denominado temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil, se caracteriza por temblor intencional y ataxia cerebelosa, y puede progresar a parkinsonismo. Sin embargo, parece claro que las anomalías en los portadores de premutaciones son más leves y aparecen más tarde, a lo largo de la vida.

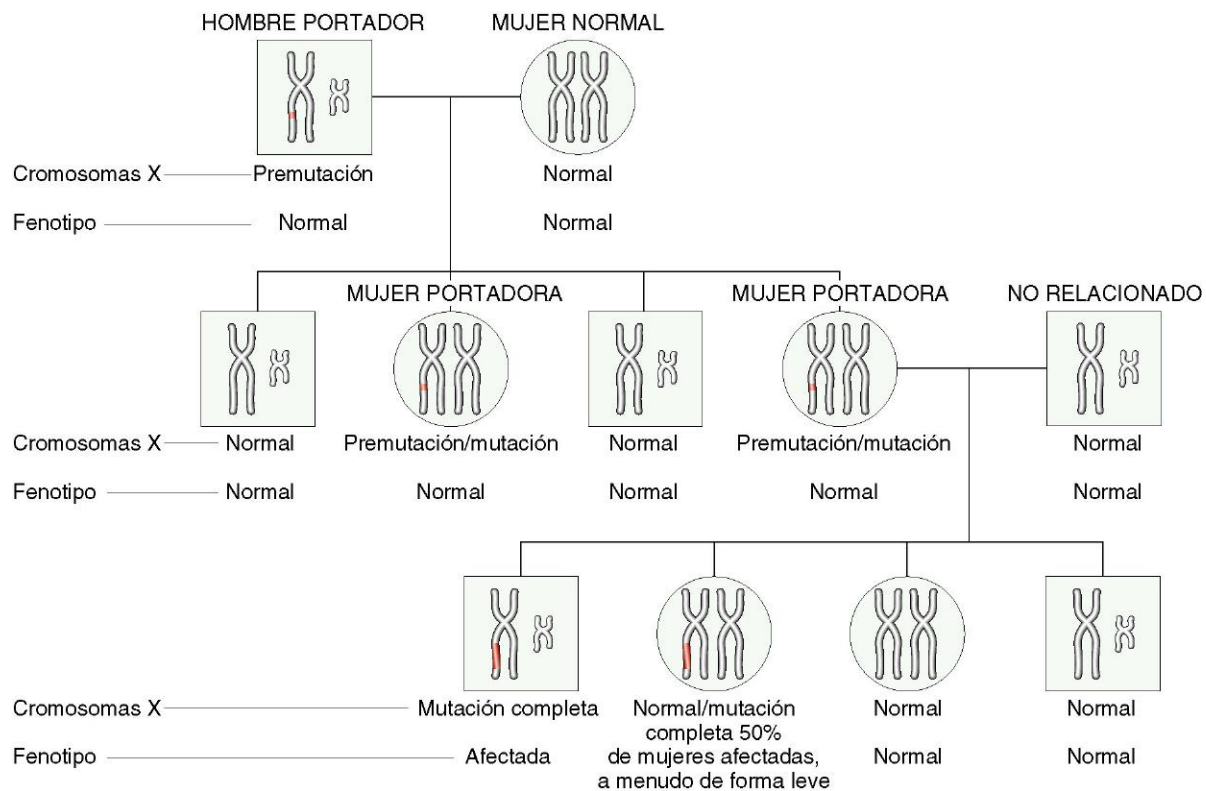


Figura 6-17 Árbol genealógico del cromosoma X frágil. Se muestran los cromosomas X e Y. Obsérvese que, en la primera generación, todos los hijos del sexo masculino son normales, y todas las mujeres, portadoras. Durante la ovogénesis en la mujer portadora, la premutación se expande hacia una mutación completa; de ahí que, en la siguiente generación, todos los hombres que heredan el cromosoma X con la mutación completa queden afectados. Sin embargo, solo el 50% de las mujeres que heredan la mutación completa quedan afectadas, y a menudo de forma leve.

(Basado en el esquema original, por cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

PATOGENIA

Estamos empezando a conocer la base molecular del síndrome del cromosoma X frágil y su relación con el silenciamiento del producto del gen *FMR1*, la proteína del retraso mental familiar (FMRP). El gen *FMR1* normal contiene repeticiones CGG en su región 5' no traducida. Cuando el número de repeticiones de este trinucleótido supera un número aproximado de 230 en el gen *FMR1*, el ADN de toda la región 5' es objeto de una metilación anómala, que se extiende también proximalmente hasta incluir la región del gen promotor del gen, con la consecuente supresión de la transcripción de *FMR1*. La ausencia resultante de FMRP parece ser la causa de los cambios fenotípicos. La proteína FMRP se expresa ampliamente en los tejidos normales, pero se encuentran concentraciones más altas en el cerebro y los testículos. Según los datos actuales, la FMRP es una proteína de unión al ARN que se transporta desde el citoplasma hasta el núcleo, donde se une a ARNm específicos y los transporta hacia los axones y dendritas (fig. 6-18). Precisamente, en las sinapsis es donde los complejos FMRP-ARNm ejercen sus funciones fundamentales en la regulación de la traducción de los ARNm específicos. La ausencia de esta función de «lanzadera», sometida normalmente a una minuciosa coordinación, parece ser la causa subyacente del síndrome del cromosoma X frágil.

Como se ha mencionado, además del síndrome del cromosoma X frágil, se conocen muchas otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con las expansiones de repeticiones de trinucleótidos. Algunas características importantes de las mismas son:

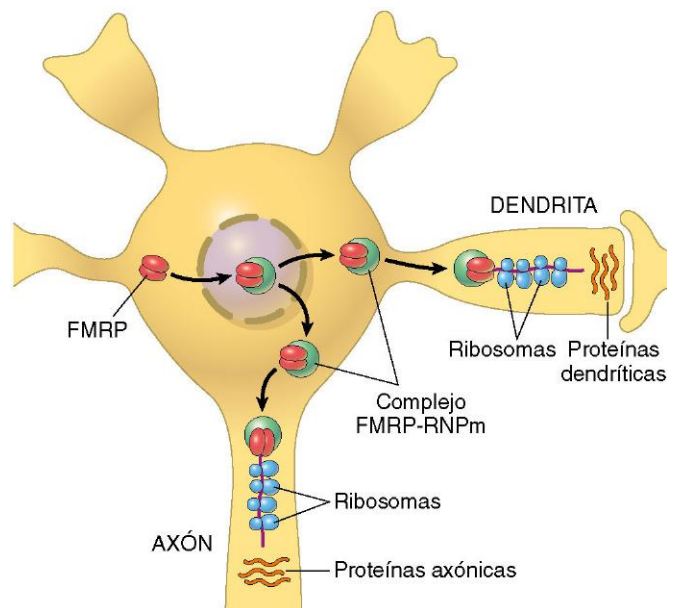


Figura 6-18 Modelo de la acción de la proteína del retraso mental familiar (FMRP) en las neuronas. La FMRP tiene un papel fundamental en la regulación de la traducción de las proteínas axonales desde los ARN ligados. A su vez, esas proteínas producidas localmente tienen varias funciones en el microambiente de la sinapsis.

(Adaptado de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neuro-behavior. Trends Biochem Sci 28:152, 2003.)

- En todos los casos, las funciones génicas están alteradas por una expansión de las repeticiones, pero el umbral preciso en el que las premutaciones se convierten en mutaciones completas difiere en cada trastorno.
- Mientras que la expansión en el síndrome del cromosoma X frágil se produce durante la ovogenia, en otros trastornos, como en la enfermedad de Huntington, las premutaciones se convierten en mutaciones completas durante la espermatogenia.
- La expansión puede implicar cualquier parte del gen, y el abanico de posibilidades puede agruparse en dos categorías amplias: aquellas que afectan a regiones no traducidas (como en el síndrome del X frágil) y las que afectan a regiones codificantes (como en la enfermedad de Huntington) (fig. 6-19). Cuando las mutaciones afectan a regiones no codificantes, hay una «pérdida de función», puesto que la síntesis de la proteína queda suprimida (p. ej., FMRP). Por el contrario, las mutaciones que afectan a partes traducidas del gen dan lugar a proteínas mal plegadas que interfieren en la función de proteínas normales (p. ej., enfermedad de Huntington). Muchas de estas mutaciones, denominadas ganancia de función tóxica, implican repeticiones CAG que codifican trectos de glutamina, y las enfermedades resultantes a veces se denominan «enfermedades poliglutaminicas», que afectan, de forma primaria, al sistema nervioso. La acumulación de agregados intracitoplásmicos de proteínas mal plegadas es un hallazgo común en estas enfermedades.

RESUMEN

Síndrome del cromosoma X frágil

- La amplificación patológica de las repeticiones de trinucleótidos causa mutaciones por pérdida de función (síndrome del cromosoma X frágil) o de ganancia de función (enfermedad de Huntington). La mayoría de estas mutaciones producen trastornos neurodegenerativos.
- El síndrome del cromosoma X frágil se produce por la pérdida de la función del gen *FMR1* y se caracteriza por retraso mental, macrorquidia y rasgos faciales anómalos.
- En la población normal hay cerca de 29 repeticiones CGG en el gen *FMR1*. Los hombres y las mujeres portadores tienen premutaciones con 52 a 200 repeticiones CGG que pueden expandirse hasta las 4.000 (mutaciones completas) durante la ovogenia. Cuando las mutaciones completas se transmiten a la descendencia, se produce el síndrome del cromosoma X frágil.

Enfermedades causadas por mutaciones en genes mitocondriales

Las mitocondrias contienen diversos genes que codifican enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa. La herencia del ADN mitocondrial difiere de la del ADN nuclear en que el primero se asocia a *herencia materna*. La razón para esta peculiaridad es que los óvulos contienen mitocondrias dentro de su abundante citoplasma, mientras que en los espermatozoides existen muy pocas mitocondrias, si es que hay alguna. De ahí que el complemento de ADN mitocondrial del cigoto derive por completo del óvulo. Por tanto, solo las madres transmiten los genes mitocondriales a todos sus descendientes, tanto a hombres como a mujeres; sin embargo, las hijas, pero no los hijos, transmiten el ADN posteriormente a su descendencia.

Las enfermedades causadas por mutaciones en los genes mitocondriales son infrecuentes. Puesto que el ADN mitocondrial codifica enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa, las enfermedades causadas por mutaciones en tales genes afectan a los órganos más dependientes de la fosforilación oxidativa (músculo esquelético, corazón, cerebro). La neuropatía óptica hereditaria de Leber es el prototipo de trastorno en este grupo. Esta enfermedad neurodegenerativa se manifiesta como una pérdida bilateral progresiva de la visión central que, a corto plazo, provoca ceguera.

Enfermedades causadas por alteraciones de la impronta genómica: síndromes de Prader-Willi y de Angelman

Todas las personas heredamos dos copias de cada gen (excepto, evidentemente, los genes del cromosoma sexual en los hombres), que son transportadas en los cromosomas homólogos del padre y de la madre. Hace tiempo, se creía que no había diferencias entre los genes homólogos normales derivados de cada progenitor y, de hecho, así es en muchos genes, pero ahora sabemos que existen diferencias funcionales entre las copias de algunos genes entre el padre y la madre. Esas diferencias surgen de un proceso epigénico denominado *impronta genómica*, por el cual algunos genes se «inactivan» en un proceso diferencial durante la gametogénesis en el progenitor respectivo. Por tanto, la expresión *impronta genómica materna* se refiere al silenciamiento de la transcripción del alelo materno, mientras que la *impronta genómica paterna* implica la inactivación del alelo paterno. A nivel molecular, la impronta genómica se asocia a la metilación del gen promotor, así como a los acontecimientos relacionados, como la modificación de las proteínas histona de unión al ADN, y la suma total de estos efectos es el silenciamiento del gen.

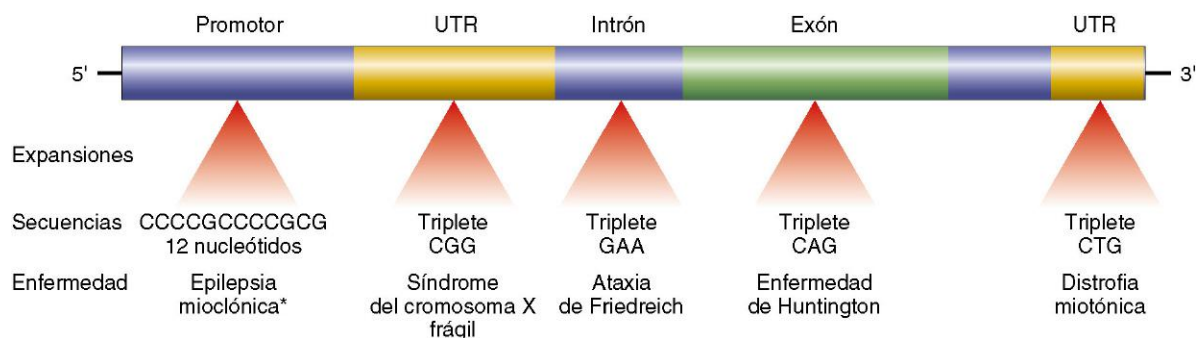


Figura 6-19 Lugares de expansión y secuencia afectada en enfermedades seleccionadas causadas por mutaciones por repetición de nucleótidos. UTR, región no traducida.

*Aunque en términos estrictos no es una enfermedad por repetición de trinucleótidos, la epilepsia mioclónica progresiva se caracteriza, como otros trastornos de este grupo, por una expansión de ADN hereditaria. El segmento expandido se encuentra en la región promotora del gen.

La impronta se produce en el óvulo o en el espermatozoide y se transmite de forma estable a todas las células somáticas derivadas del cigoto.

La impronta genómica queda mejor ilustrada al considerar dos trastornos genéticos infrecuentes: los síndromes de Prader-Willi y de Angelman.

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por retraso mental, talla baja, hipotonía, obesidad, manos y pies pequeños e hipogonadismo. En el 60-75% de los casos es posible detectar la deleción intersticial de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15 —es decir, del(15)(q11;q13)—. En muchos pacientes sin una anomalía citogenética detectable, el análisis mediante FISH revela deleciones menores dentro de la misma región. Cabe destacar que, en todos los casos, la deleción afecta al cromosoma 15 derivado del padre. A diferencia del síndrome de Prader-Willi, los pacientes con el *síndrome de Angelman*, característico fenotípicamente, nacen con una deleción de la misma región cromosómica derivada de sus madres. Los pacientes con el síndrome de Angelman también tienen retraso mental, pero además presentan marcha atáxica, convulsiones y risa inadecuada. Debido a la risa y a la ataxia, esta enfermedad también se denomina *síndrome del títere feliz*. Una comparación de estos dos síndromes demuestra claramente los efectos del «progenitor de origen» sobre la función génica. Si todos los genes paternos y maternos contenidos en el cromosoma 15 se expresasen de idéntica forma, cabría esperar que las características clínicas derivadas de tales deleciones fuesen idénticas, independientemente del origen paterno o materno del cromosoma 15.

La base molecular de estos dos síndromes puede comprenderse en el contexto de la impronta genómica (fig. 6-20). Se cree que un conjunto de genes en el cromosoma materno 15q12 queda

con la impronta (y, por tanto, silenciado), y así los únicos alelos funcionales son proporcionados por el cromosoma paterno. Cuando estos se pierden, como consecuencia de la deleción (en el cromosoma paterno), el paciente desarrolla el síndrome de Prader-Willi. Por el contrario, un gen distinto, también localizado en la misma región del cromosoma 15, está con la impronta en el cromosoma paterno. Solo el alelo del gen derivado de la madre es normalmente activo. La deleción de este gen materno en el cromosoma 15 da lugar al síndrome de Angelman. Los estudios moleculares de pacientes citogenéticamente normales con síndrome de Prader-Willi han revelado que, en algunos casos, ambos cromosomas 15 estructuralmente normales derivan de la madre. La herencia de ambos cromosomas de una pareja procedente de uno de los progenitores se denomina *disomía uniparental*. El efecto neto es el mismo (es decir, el paciente no tiene un conjunto funcional de genes procedentes del cromosoma 15 paterno [sin la impronta]).

Como cabría esperar, el *síndrome de Angelman* también puede producirse por disomía uniparental del cromosoma 15 parental. En la actualidad, se sabe que el gen del síndrome de Angelman (con la impronta en el cromosoma paterno) codifica una ligasa que participa en la vía proteolítica ubiquitina-proteosoma (v. capítulo 1). Este gen, denominado, de forma algo laboriosa, *UBE3A*, se expresa principalmente a partir del alelo materno en regiones específicas del cerebro normal. En el síndrome de Angelman, el gen *UBE3A* no se expresa en estas áreas cerebrales, de ahí el trastorno neurológico. El síndrome de Prader-Willi, a diferencia del de Angelman, probablemente se deba a la pérdida de varios genes localizados entre el 15q11 y el q13. Aún se está trabajando para caracterizar por completo estos genes.

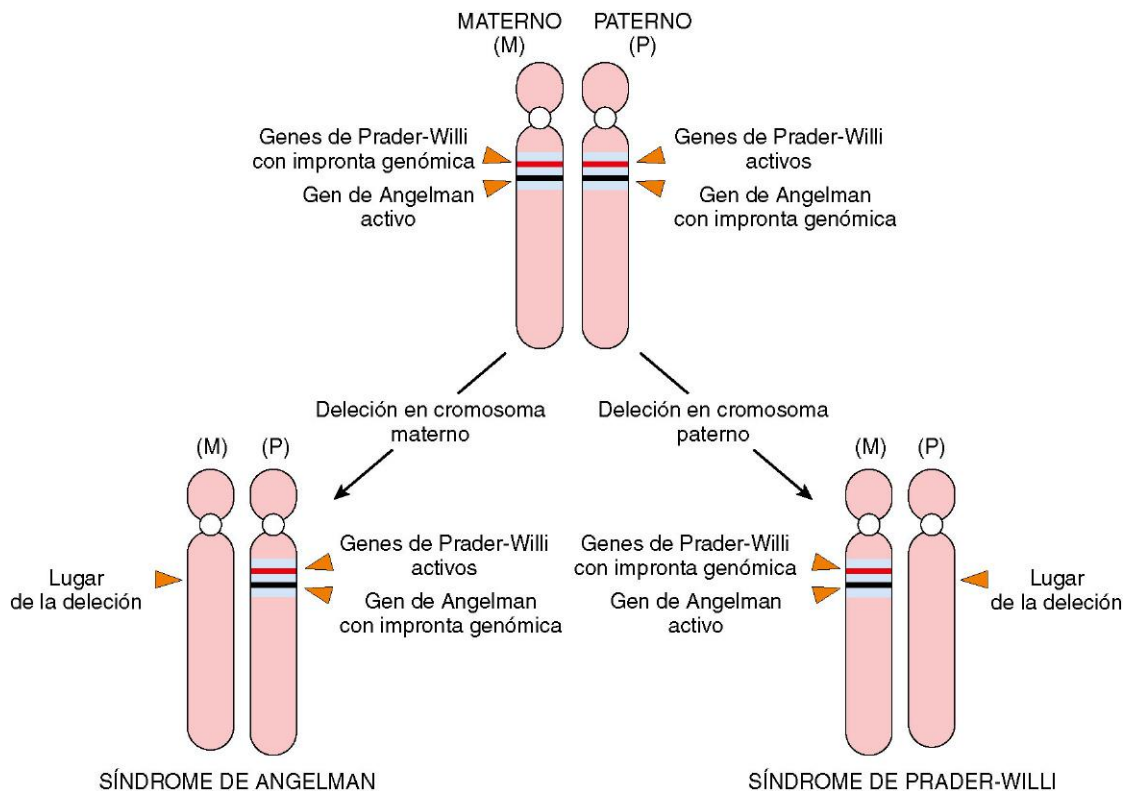


Figura 6-20 Genética de los síndromes de Angelman y Prader-Willi.

RESUMEN

Impronta genómica

- La impronta implica el silenciamiento de la transcripción de copias paternas o maternas de ciertos genes durante la gametogénesis. Para tales genes, solo existe una copia funcional en el individuo. La pérdida del alelo funcional (sin la impronta) por deleciones da lugar a las enfermedades.

- El *síndrome de Prader-Willi* se produce por la deleción del cromosoma paterno 15q12 y se caracteriza por retraso mental, talla baja, hipotonía, obesidad e hipogonadismo.
- El *síndrome de Angelman* se produce por la deleción del cromosoma materno 15q12 y se caracteriza por retraso mental, ataxia, convulsiones y risa inapropiada.

ENFERMEDADES PEDIÁTRICAS

Como se ha descrito con anterioridad e ilustrado en diversos ejemplos, muchas enfermedades de la lactancia y de la infancia tienen un origen genético. Otras, aunque no genéticas, son únicas en los niños o adoptan formas características en esta etapa de la vida y, por tanto, merecen la designación de *enfermedades pediátricas*. Durante cada etapa del desarrollo, los lactantes y los niños pueden padecer alguna enfermedad de un grupo algo distinto (tabla 6-6). Claramente, los trastornos de la lactancia (es decir, durante el primer año de vida) se asocian a un mayor riesgo de mortalidad. Durante esta fase, el período neonatal (las primeras 4 semanas de vida) es, de forma incuestionable, el período de mayor riesgo.

Una vez que el lactante sobrevive al primer año de vida, el pronóstico mejora considerablemente. Sin embargo, cabe destacar que entre el primer año de vida y los 14 años de edad, las lesiones producidas por accidentes son la causa principal de muerte. De las afecciones incluidas en la tabla 6-6, en este capítulo solo se describen las más frecuentes. Aunque los principios generales de la enfermedad neoplásica y de los tumores específicos se abordan en otra parte de esta obra, a continuación describimos algunos tumores que afectan a los niños para resaltar las diferencias entre las neoplasias pediátricas y las del adulto.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías congénitas son defectos estructurales presentes en el momento del nacimiento, algunos de los cuales, como los defectos cardíacos y las anomalías renales, pueden no hacerse evidentes clínicamente hasta años más tarde. Como se hará evidente por la descripción que sigue, el término *congénito* no implica o excluye una base genética de los defectos presentes al nacer. Se estima que alrededor de 120.000 niños nacen cada año en EE. UU. con un defecto de nacimiento, lo que supone una incidencia de 1 caso por cada 33 recién nacidos vivos. Como se indica en la tabla 6-6, las anomalías congénitas son una causa importante de mortalidad del lactante. Además, contribuyen de forma significativa a causar enfermedades, incapacidad y muerte durante los primeros años de la vida.

Antes de describir la etiología y la patogenia de las anomalías congénitas, es esencial definir algunos términos utilizados para describir los errores en la morfogenia.

- Las *malformaciones* representan errores primarios de la morfogenia. En otras palabras, existe un *proceso del desarrollo intrínsecamente anómalo*. Las malformaciones suelen ser multifactoriales más que el resultado de un defecto cromosómico

Tabla 6-6 Causas de muerte por edades

Causa*	Tasa [†]	Causa*	Tasa [†]
Menores de 1 año	677,3	1-4 años (cont.)	
Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas		Agresiones (homicidio)	
Trastornos relacionados con una gestación corta y bajo peso al nacer		Neoplasias malignas	
Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)		Cardiopatías [‡]	
Recién nacido afectado por complicaciones maternas de la gestación		5-9 años	13,6
Recién nacido afectado por complicaciones de la placenta, del cordón y de las membranas		Accidentes (lesiones involuntarias)	
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido		Neoplasias malignas	
Accidentes (lesiones involuntarias)		Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	
Septicemia bacteriana del recién nacido		Agresiones (homicidio)	
Hemorragia neonatal		Cardiopatías	
Enfermedades del aparato circulatorio		10-14 años	16,7
1-4 años	28,2	Accidentes (lesiones involuntarias)	
Accidentes (lesiones involuntarias)		Neoplasias malignas	
Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas		Agresiones (homicidio)	
		Autolesiones intencionadas (suicidio)	
		Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas	

Datos tomados de Heron MP, Sutton PD, Xu J, et al: Annual Summary of Vital Statistics: 2007. Pediatrics 125:4, 2010.

*Las causas se presentan en orden descendente de frecuencia. Todas las causas y todas las frecuencias se refieren a las estadísticas de finales de 2007.

[†]Frecuencias expresadas por cada 100.000 habitantes para todas las causas en cada grupo de edad.

[‡]Excluida la cardiopatía congénita.



Figura 6-21 En el ser humano, la gravedad de las malformaciones puede abarcar desde lo incidental a lo letal. **A.** La *polidactilia* (uno o más dedos adicionales) y la *sindactilia* (fusión de dedos) tienen pocas consecuencias funcionales cuando se presentan de forma aislada. **B.** De forma similar, el *labio leporino*, con o sin paladar hendido asociado, es compatible con la vida cuando se presenta como anomalía aislada; sin embargo, en este caso, el niño tenía un *síndrome de malformación de base* (trisomía 13) y murió por defectos cardíacos graves. **C.** Mortinato que presenta una malformación grave y esencialmente mortal, en la cual las estructuras medias de la cara están fusionadas o mal formadas; en casi todos los casos, el grado de dismorfogenia externa se asocia a anomalías internas graves, como mal desarrollo del cerebro y defectos cardíacos.

(A y C, por cortesía del Dr. Reade Quinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. B, por cortesía del Dr. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

o de un único gen. Pueden presentarse en diversos patrones. En algunas, como las cardiopatías congénitas, pueden estar implicados sistemas corporales aislados, mientras que en otros casos se trata de múltiples malformaciones que afectan a muchos órganos y tejidos a la vez (fig. 6-21).

- Las *disrupciones* se producen por una destrucción secundaria de un órgano o de una región corporal que previamente, durante el desarrollo, fue normal; por tanto, en contraste con las malformaciones, las disrupciones se producen por una *alteración extrínseca en la morfogenia*. Las *bridas amnióticas*, que denotan una rotura del amnios con la formación resultante de «bridas» que ciñen, comprimen o se enganchan a partes del feto en desarrollo, son el ejemplo clásico de una disrupción (fig. 6-22). Diversos agentes ambientales puede producir disrupciones (v. más adelante). Para definirlo de forma comprensible, las disrupciones no son heredadas y, por tanto, no se asocian a riesgo de reaparición en posteriores embarazos.
- Las *deformaciones*, al igual que las disrupciones, también representan una *alteración extrínseca del desarrollo* más que un error intrínseco de la morfogenia. Las deformaciones son problemas frecuentes que afectan aproximadamente al 2% de los recién nacidos en diversos grados. En la patogenia de las deformaciones es fundamental averiguar si se trata de una compresión localizada o generalizada del feto en crecimiento por fuerzas biomecánicas anómalas, que producirán, finalmente, diversas anomalías estructurales. La causa más frecuente de tales deformaciones es la *constricción uterina*. Entre las semanas 35 y 38 de la gestación, el rápido aumento del tamaño del feto sobrepasa el ritmo de crecimiento del útero, y la cantidad relativa de líquido amniótico (que normalmente actúa como cojín) también disminuye. Por tanto, incluso el feto normal está sujeto a cierta forma de constricción uterina. Sin embargo, diversas variables aumentan la probabilidad de compresión excesiva del feto, como condiciones o trastornos maternos, como primer embarazo, útero pequeño, útero malformado (bicorne) y leiomiomas. También pueden estar implicadas causas relacionadas con el feto, como fetos múltiples, oligohidramnios y presentación fetal anómala.

- El término *secuencia* se refiere a múltiples anomalías congénitas que se producen por *efectos secundarios de una aberración localizada aislada en la organogenia*. El acontecimiento inicial puede ser una malformación, deformación o disrupción. Un ejemplo excelente es la secuencia de oligohidramnios (o de Potter) (fig. 6-23, A). El oligohidramnios, que denota una disminución del líquido amniótico, puede estar causado por diversas anomalías maternas, placentarias o fetales no relacionadas. La fuga crónica de líquido amniótico debida a una rotura del amnios, la insuficiencia uteroplacentaria por hipertensión o toxemia grave materna y la agenesia renal en el feto (puesto que la orina fetal es un constituyente principal

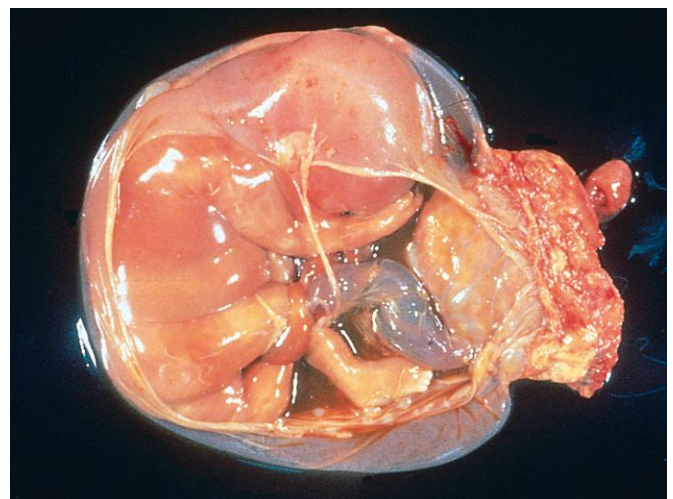


Figura 6-22 Las disrupciones se presentan en un órgano desarrollado debido a una anomalía extrínseca que interfiere en la morfogenia normal. Las *bridas amnióticas* son causas frecuentes de disrupciones. En el ejemplo que se muestra, obsérvense la placenta en la parte derecha de la imagen y la brida amniótica que se extiende desde la parte alta del saco amniótico y rodea la pierna del feto.

(Por cortesía de la Dra. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts.)

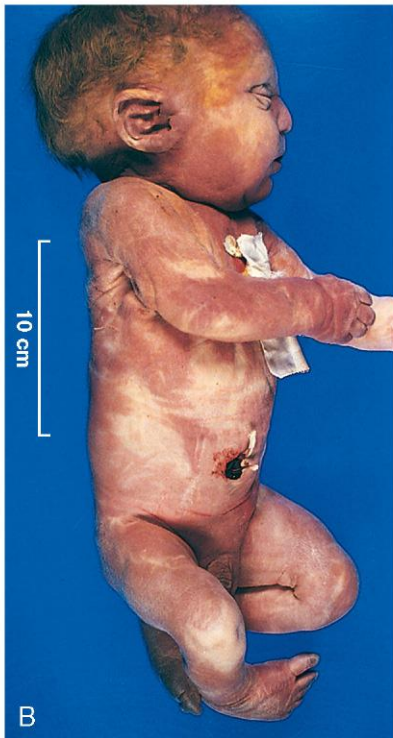
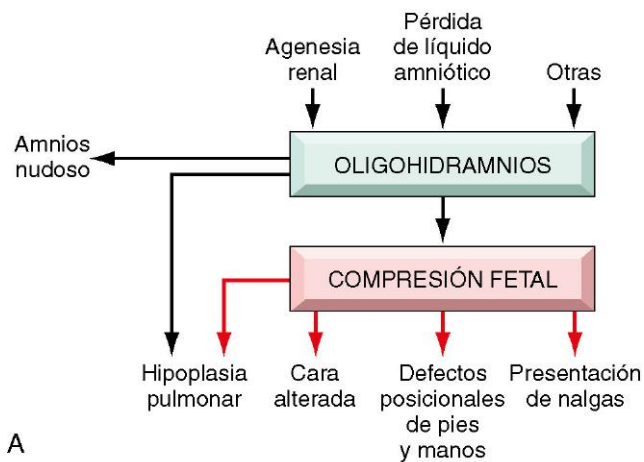


Figura 6-23 A. Patogenia de la secuencia del oligohidramnios (Potter). **B.** Niño con la secuencia de oligohidramnios (Potter). Obsérvense las estructuras faciales aplanadas y el pie deformado (pie equinovaro).

del líquido amniótico) son, todos ellos, causa de oligohidramnios. La compresión fetal asociada a un oligohidramnios significativo, a su vez, produce un fenotipo clásico en el recién nacido, el cual incluye facies aplanada y anomalías posturales de manos y pies (fig. 6-23, B). Las caderas pueden estar luxadas. El crecimiento de la pared torácica y de los pulmones contenidos en ella también está comprometido, algunas veces en tal grado que la supervivencia no es posible. Si la conexión embriológica entre estos defectos y el acontecimiento inicial no se reconoce, una secuencia puede ser confundida con un síndrome de malformación.

- Un *síndrome de malformación* implica la presencia de varios defectos que no pueden explicarse en función de un error inicial único localizado en la morfogenia. Por lo general, los síndromes se originan a partir de una única afección causal (p. ej., infección vírica o una anomalía cromosómica específica) que afecta de forma simultánea a varios tejidos.

- Además de las definiciones globales descritas antes, algunos términos generales se aplican a malformaciones específicas de órgano. La *agenesia* es la ausencia completa de un órgano o su primordio, mientras que los términos *aplasia* e *hipoplasia* se utilizan para indicar un desarrollo incompleto o el infra-desarrollo de un órgano. *Atresia* describe la ausencia de una apertura, habitualmente una víscera hueca o un conducto, como los intestinos o los conductos biliares.

Etiología

Las causas conocidas de errores en las malformaciones humanas pueden agruparse en tres categorías principales: *genéticas*, *ambientales* y *multifactoriales* (tabla 6-7). Casi la mitad de ellos no tienen una causa reconocida.

Entre las *causas genéticas* de las malformaciones se encuentran todos los mecanismos de enfermedad genética ya descritos. Prácticamente todos los síndromes cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas. Algunos ejemplos son el síndrome de Down y otras trisomías, el síndrome de Turner y el de Klinefelter. La mayoría de los trastornos cromosómicos se originan durante la gametogénesis, de ahí que no sean familiares. Las mutaciones de un único gen, caracterizadas por una herencia mendeliana, pueden subyacer a malformaciones principales. Por ejemplo, en el ser humano, la holoprosencefalia es el defecto del desarrollo más frecuente del cerebro anterior y en la cara (v. capítulo 22); la vía de señalización Hedgehog es muy importante para la morfogenia de esas estructuras, y se han descrito mutaciones con pérdida de función de cada

Tabla 6-7 Causas de malformaciones congénitas en el ser humano

Causa	Frecuencia de las malformaciones* (%)
Genéticas	
Aberraciones cromosómicas	10-15
Herencia mendeliana	2-10
Ambientales	
Infecciones maternas/placentarias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmosis	
Sífilis	
Infección por citomegalovirus	
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana	
Enfermedades maternas	6-8
Diabetes	
Fenilcetonuria	
Endocrinopatías	
Fármacos y sustancias químicas	~1
Alcohol	
Antagonistas del ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13- <i>cis</i> -retinoico	
Otros	
Radiación	~1
Multifactoriales	20-25
Desconocidas	40-60

Datos tomados de Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): Human Malformations and Related Anomalies. New York, Oxford University Press, 1993, p 115.

*Nacidos vivos.

componente de esta vía en familias con antecedentes de holoprosencefalia de repetición.

Las *influencias ambientales*, como infecciones víricas, fármacos e irradiación, a las que la madre puede quedar expuesta durante el embarazo pueden producir malformaciones fetales (el apelativo «malformación» está mal empleado en este contexto, puesto que, técnicamente, estas anomalías representan *disrupciones*). De las infecciones víricas incluidas en la tabla 6-7, la rubéola fue la principal afección en el siglo XIX y a comienzos del XX. Afortunadamente, la rubéola materna y la consiguiente *embriopatía rubéolica* han sido prácticamente eliminadas en los países desarrollados gracias a la vacunación. Se ha sospechado que varios fármacos y productos químicos son teratógenos, pero quizá menos del 1% de las malformaciones congénitas sean producidas por estos agentes. La lista incluye la talidomida, el alcohol, anticonvulsivantes, la warfarina (anticoagulante oral) y el ácido 13-*cis*-retinoico, que se emplea para el tratamiento del acné grave. Por ejemplo, la *talidomida*, que en el pasado se utilizaba como antivomitivo en Europa, produce una incidencia extremadamente alta (50-80%) de malformaciones de las extremidades. El *alcohol*, quizá el agente más ampliamente utilizado en la actualidad, es un importante teratógeno ambiental. Los lactantes afectados muestran un retraso del crecimiento prenatal y posnatal, anomalías faciales (microcefalia, fisuras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar) y alteraciones psicomotoras. La combinación de todo esto se denomina *síndrome alcohólico fetal*. Mientras que la nicotina derivada del tabaco no ha demostrado de forma convincente su propiedad teratógena, hay una elevada incidencia de abortos espontáneos, parto prematuro y anomalías placentarias en mujeres fumadoras; los bebés nacidos de madres fumadoras a menudo tienen bajo peso al nacer y pueden tener un mayor riesgo de sufrir el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL). *A la luz de estos hallazgos, es mejor evitar la exposición a la nicotina durante el embarazo.* Entre las afecciones maternas incluidas en la tabla 6-7, la *diabetes mellitus* es una entidad frecuente y, a pesar de los avances en el seguimiento y en el control glucémico obstétricos prenatales, la incidencia de malformaciones importantes en lactantes de madres diabéticas se sitúa entre el 6 y el 10% en la mayoría de las series. La hiperrinsulinemia fetal inducida por hiperglucemia materna produce macrosomía fetal (organomegalia, y aumento de la masa grasa y muscular corporal); los defectos cardíacos y del tubo neural, así como otras malformaciones del SNC, son algunas de las principales anomalías observadas en la *embriopatía diabética*.

La *herencia multifactorial*, que implica la interacción de las influencias ambientales con dos o más genes de pequeño efecto, es la causa genética más frecuente de malformaciones congénitas. En esta categoría están incluidas algunas malformaciones relativamente frecuentes, como el labio leporino y el paladar hendido, y los defectos del tubo neural. La importancia de las contribuciones ambientales a la herencia multifactorial queda subrayada por la drástica reducción de la incidencia de defectos del tubo neural mediante la toma de ácido fólico a través de la dieta antes de la concepción. Los riesgos de recidiva y modo de transmisión de los trastornos multifactoriales ya se han descrito antes en este capítulo.

PATOGENIA

La patogenia de las anomalías congénitas es compleja y aún poco conocida, aunque hay dos principios generales de la patología del desarrollo que son relevantes, con independencia del agente etiológico:

1. **El momento en que se produce la agresión teratógena prenatal tiene un gran efecto en la aparición**

y en el tipo de anomalía producida. El desarrollo intrauterino del ser humano puede dividirse en dos fases: 1) el período embrionario, es decir, las primeras 9 semanas de gestación, y 2) el período fetal, que termina en el momento del parto.

- En el **período embrionario precoz** (primeras 3 semanas después de la fecundación), un agente nocivo daña células suficientes para causar la muerte del embrión y consiguiente el aborto, o solo unas pocas células, lo que permitiría, supuestamente, que el embrión se recuperase sin desarrollar defectos. **Entre las semanas 3 y 9, el embrión es muy sensible a la teratogenia**, con una sensibilidad máxima entre las semanas 4 y 5. Durante este período, los órganos se están modelando a partir de las capas germinales.
 - El **período fetal** que tiene lugar después de la organogénesis se caracteriza, principalmente, por el crecimiento y la maduración de los órganos, con un importante descenso de la susceptibilidad ante los agentes teratógenos. Por otro lado, el feto es sensible al retraso del crecimiento o a lesiones de los órganos ya formados. Por tanto, es posible que un agente dado produzca anomalías distintas si la exposición tiene lugar en diferentes momentos de la gestación.
2. La compleja interrelación entre los teratógenos ambientales y los defectos genéticos intrínsecos se puede entender mediante el análisis de las características de dismorfogénesis causada por los agentes nocivos ambientales, que, a menudo, se pueden identificar mediante el análisis de los defectos genéticos de las vías a las que se dirigen tales teratógenos. Algunos de los ejemplos más representativos son los siguientes:
 - La **ciclopamina** es un teratógeno vegetal. La oveja preñada que se alimenta de plantas que contienen esta sustancia paren corderos con anomalías craneofaciales graves, como holoprosencefalia y **ciclopía** (un solo ojo fusionado, que da origen al sobrenombre de ciclopamina). Este compuesto es un potente inhibidor de la señalización Hedgehog en el embrión y, como ya se ha comentado, las mutaciones de los genes Hedgehog están presentes en subgrupos de fetos con holoprosencefalia.
 - El **ácido valproico** es un agente antiepiléptico y teratógeno conocido que altera la expresión de una familia de factores de transcripción fundamentales para el desarrollo que se deben conservar estrictamente sin modificaciones y que se conocen como proteínas de secuencia homeótica, u **homeocaja (HOX)**. En los vertebrados, se ha implicado la participación de las proteínas HOX en el diseño de las extremidades, de las vértebras y de las estructuras craneofaciales. No resulta sorprendente que las mutaciones de los genes de la familia HOX determinen anomalías congénitas similares a las observadas en la **embriopatía por ácido valproico**.
 - El derivado de la vitamina A (retinol) **ácido holo-trans-retinoico** es esencial para los procesos normales de desarrollo y diferenciación, y su **ausencia** durante la embriogénesis da lugar a una serie de malformaciones que afectan a varios sistemas de órganos, como los ojos, los aparatos genitourinario y cardiovascular, el diafragma y los pulmones (v. capítulo 7 para obtener información sobre la deficiencia de vitamina A en el período posnatal). Por el contrario, la **exposición excesiva a ácido retinoico también es teratógena**. Los lactantes nacidos de

madres tratadas con ácido retinoico por un acné grave presentan un fenotipo predecible (**embriopatía por ácido retinoico**), con defectos en el SNC, en el corazón y en la zona craneofacial, como **labio leporino y paladar hendido**. Esta última entidad parece deberse a la alteración mediada por el ácido retinoico de la regulación de los componentes de la vía de señalización del TGF- β , que está implicada en la formación del paladar. Los ratones con ausencia del gen *Tgfb3* desarrollan, en todos los casos, paladar hendido, lo que subraya, una vez más, la relación funcional existente entre la exposición teratogénica y las vías de señalización como causa de anomalías congénitas.

RESUMEN

Anomalías congénitas

- Las anomalías congénitas se producen por defectos intrínsecos (malformaciones), así como por alteraciones extrínsecas (deformaciones, disrupciones).
- Las anomalías congénitas pueden producirse por causas genéticas (anomalías cromosómicas, mutaciones génicas), ambientales (infecciones, fármacos, alcohol) y multifactoriales.
- El momento en que se produce el daño intraútero tiene una influencia profunda sobre la extensión de las anomalías congénitas, de tal modo que los acontecimientos más tempranos son los que suelen tener un mayor impacto.
- La interrelación que existe entre las causas genéticas y ambientales de las anomalías queda demostrada por el hecho de que los agentes teratógenos a menudo se dirigen a las vías de señalización en las que se han descrito mutaciones como causa de las mismas anomalías.

INFECCIONES PERINATALES

Las infecciones del feto y del neonato pueden adquirirse por vía transcervical (infecciones ascendentes) o transplacentaria (infecciones hematógenas).

- Las *infecciones transcervicales o ascendentes* implican una diseminación de una infección desde el canal cervicovaginal y pueden adquirirse dentro del útero o durante el nacimiento. La mayoría de las infecciones bacterianas (p. ej., infección por estreptococo α -hemolítico) y algunas infecciones víricas (p. ej., herpes simple) se adquieren de esta forma. En general, el feto se infecta por «inhalación» del líquido amniótico infectado a los pulmones o al atravesar el canal del parto infectado durante la expulsión. La infección fetal suele asociarse a inflamación de las membranas placentarias (corioamnionitis) y del cordón umbilical (onfalitis). Generalmente, esta forma de diseminación da lugar a neumonía y, en los casos graves, a septicemia y meningitis.
- Las infecciones transplacentarias llegan a la circulación sanguínea fetal a través de la placenta por las vellosidades coriales y pueden producirse en cualquier momento durante la gestación o de forma ocasional, como es el caso de los virus de la hepatitis B y de la inmunodeficiencia humana, en el momento del parto por transfusión materno-fetal. La mayoría de las infecciones parasitarias (p. ej., *Toxoplasma*, paludismo) e infecciones víricas, así como ciertas infecciones bacterianas (p. ej., *Listeria*, *Treponema*), ocurren por esta diseminación hematógena. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones son muy variables, en función, sobre todo,

del momento gestacional y del microorganismo implicado. Las infecciones transplacentarias más importantes pueden recordarse fácilmente por el acrónimo TORCH. Los elementos que componen el complejo TORCH son los siguientes: *Toxoplasma* (T), virus de la rubéola (R), citomegalovirus (C), virus herpes (H) y otros microbios (O) como *Treponema pallidum*. Las infecciones TORCH que se producen precozmente en la gestación pueden dejar secuelas crónicas en el niño, como retraso del crecimiento y mental, cataratas y anomalías cardíacas congénitas, mientras que las infecciones más tardías producidas en el embarazo provocan, principalmente, daño tisular, acompañado de inflamación (encefalitis, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, neumonía y miocarditis).

PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL

La prematuridad es la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal (después de las anomalías congénitas) y se define por una edad gestacional menor de 37 semanas. Como sería de esperar, los niños nacidos antes de completar la gestación también tienen un peso menor de lo normal (<2.500 g). Los principales factores de riesgo para que se dé la prematuridad son rotura prematura de las membranas; infección intrauterina que provoca la inflamación de las membranas placentarias (corioamnionitis); anomalías estructurales del útero, del cuello del útero y de la placenta, y gestación múltiple (p. ej., embarazo gemelar). Está bien establecido que los niños nacidos antes de completar la totalidad del período gestacional tienen una mayor morbilidad y mortalidad que los nacidos a término. La inmadurez de los órganos en niños pretérmino los hace especialmente vulnerables a presentar diversas complicaciones:

- Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), también llamado enfermedad de membranas hialinas
- Enterocolitis necrosante (ECN)
- Septicemia
- Hemorragia intraventricular y de la matriz germinal (v. capítulo 22)
- Secuelas a largo plazo, incluido el retraso del desarrollo

Aunque el peso al nacer es bajo en los lactantes pretérmino, normalmente es adecuado cuando se ajusta en función de la edad gestacional. Por el contrario, hasta un tercio de los lactantes cuyo peso es menor de 2.500 g llegan a término y, por tanto, presentan un crecimiento insuficiente más que inmadurez. Estos lactantes pequeños para la edad gestacional (PEG) padecen restricciones del crecimiento fetal que pueden ser consecuencia de anomalías fetales, maternas o placentarias, si bien la causa en concreto se desconoce en muchos casos.

- *Factores fetales*: esta categoría incluye trastornos que por sí solos reducen el potencial de crecimiento del feto, a pesar de que el aporte de nutrientes desde la madre haya sido adecuado. Entre estas enfermedades fetales, los más prominentes son los *trastornos cromosómicos*, las *anomalías congénitas* y las *infecciones congénitas*. Las anomalías cromosómicas pueden detectarse hasta en el 17% de los fetos cuando se evalúan por restricciones del crecimiento fetal y hasta en el 66% de los aquellos con malformaciones evidenciadas en la ecografía. La *infección fetal* debe sospecharse en todos los neonatos con restricciones del crecimiento, y una causa frecuente son las infecciones del grupo TORCH (v. antes). Cuando la causa es propia del feto, el retraso del crecimiento es *simétrico* (es decir, afecta a todos los sistemas de órganos por igual).
- *Factores placentarios*: las causas placentarias comprenden cualquier factor que comprometa la vía de suministro utero-placentaria, lo que puede ser consecuencia de una placenta

previa (implantación baja de la placenta), de un desprendimiento de la placenta (separación de la misma de la decidua por un hematoma retroplacentario) o de un infarto placentario. Cuando las causas de la restricción del crecimiento son placentarias (y maternas), el retraso del crecimiento es *asimétrico* (es decir, el cerebro no resulta afectado en relación con los órganos viscerales, como el hígado).

- **Factores maternos:** esta categoría comprende, con mucha diferencia, las causas más frecuentes de defectos del crecimiento en lactantes PEG. Ejemplos importantes son las enfermedades vasculares, como la preeclampsia («toxemia gravídica») (v. capítulo 18) y la hipertensión crónica. La lista de otras afecciones maternas asociadas a la restricción del crecimiento fetal es larga, pero algunas de ellas son evitables, como el abuso materno de narcóticos, la ingestión de alcohol y el tabaquismo importante (como ya hemos comentado, muchas de esas mismas causas también participan en la patogenia de las anomalías congénitas). Los fármacos que provocan la restricción del crecimiento fetal siguiendo un patrón similar comprenden fármacos teratogénos, como el anticonvulsivante de uso habitual fenitoína, así como otros agentes no teratogénos. La desnutrición materna (en particular, la hipoglucemia prolongada) también puede afectar al crecimiento fetal, pero la asociación entre la restricción del crecimiento en los lactantes y el estado nutricional de la madre es compleja.

Las discapacidades del lactante que presenta limitación del crecimiento no solo se manifiestan en el período perinatal, sino que los déficits también persisten a lo largo de la infancia y la edad adulta. En consecuencia, las personas afectadas tienen más probabilidades de tener disfunción cerebral, problemas de aprendizaje y deterioro sensorial (es decir, visual y auditivo).

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL RECIÉN NACIDO

Hay muchas causas de dificultad respiratoria en el recién nacido, incluida la sedación excesiva de la madre, el traumatismo craneal fetal durante el parto, la aspiración de sangre o líquido amniótico y la hipoxia intrauterina secundaria a la compresión por una vuelta del cordón alrededor del cuello. No obstante, la causa más frecuente es el SDR, *también conocido como enfermedad de membranas hialinas*, debido a la formación de unas «membranas» en los sacos aéreos periféricos que se observa en los lactantes que sucumben a esta afección. Cada año se notifican 24.000 casos de SDR en EE. UU. y las mejoras logradas en el tratamiento de esta afección han reducido muchísimo las muertes por insuficiencia respiratoria, desde aproximadamente 5.000 al año hace una década hasta menos de 900 casos cada año.

PATOGENIA

El SDR es, básicamente, una enfermedad de los lactantes prematuros. Se produce aproximadamente en el 60% de los lactantes nacidos antes de las 28 semanas de gestación, en el 30% de los nacidos entre las semanas 28 y 34, y en menos del 5% de los nacidos después de la semana 34. Existe una importante asociación con **el sexo masculino, la diabetes materna y el parto por cesárea**, aunque su presencia no es constante.

El defecto fundamental en el SDR es la incapacidad del pulmón inmaduro de sintetizar suficiente surfactante. Este es un complejo de fosfolípidos activos de superficie, principalmente

dipalmitoilfosfatidilcolina (lecitina) y al menos dos grupos de **proteínas asociadas al surfactante**, cuya importancia en la función pulmonar normal se puede medir por la aparición de insuficiencia respiratoria grave en recién nacidos con deficiencia congénita de surfactante causada por mutaciones de los genes correspondientes. Este es sintetizado por los neumocitos de tipo II y, con la primera respiración del recién nacido sano, rápidamente reviste la superficie del alvéolo, con lo que se reduce la tensión superficial, así como la presión necesaria para mantener los alvéolos abiertos. En los pulmones sin surfactante, los alvéolos tienden a colapsarse y se requiere un mayor esfuerzo inspiratorio en cada respiración para abrirlos. El recién nacido se cansa rápidamente de respirar y se producen atelectasias generalizadas. La hipoxia resultante desencadena una serie de sucesos que provocan daño epitelial y endotelial, y, por último, la formación de membranas hialinas (fig. 6-24). Como se describe más adelante, el cuadro clásico de esta deficiencia se ha modificado mucho con el tratamiento con surfactante.

La síntesis de surfactante está regulada por hormonas. Los corticoesteroides estimulan la formación de surfactantes lipídicos y proteínas asociadas. Por tanto, las enfermedades asociadas a estrés intrauterino y restricción del crecimiento fetal que aumentan la liberación de corticoesteroides disminuyen el riesgo de desarrollar SDR. La síntesis de

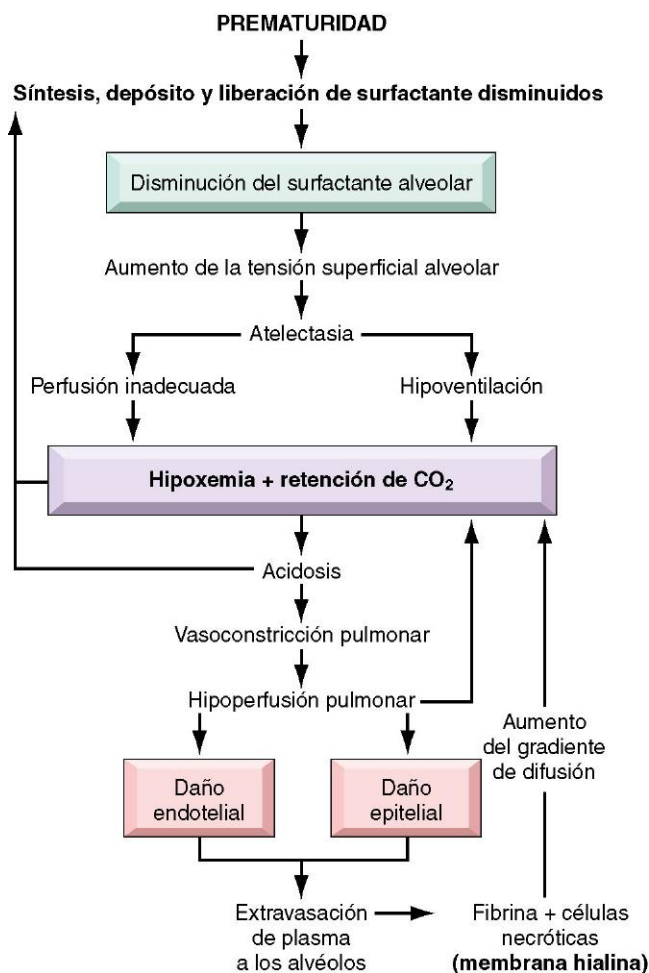


Figura 6-24 Fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (v. texto).

surfactante puede suprimirse por concentraciones sanguíneas compensadoras muy elevadas de insulina en niños de madres diabéticas, que contrarrestan los efectos de los corticosteroides. Esto explica, en parte, por qué los niños de madres diabéticas tienen un mayor riesgo de desarrollar SDR. Se sabe que el expulsivo aumenta la síntesis de surfactante; por tanto, la cesárea antes del comienzo del parto puede aumentar el riesgo de SDR.

MORFOLOGÍA

Los pulmones de niños con SDR son de tamaño normal, pero más pesados y con relativamente menos aire. Tienen un color rojizo púrpura y, microscópicamente, el tejido tiene un aspecto sólido con alvéolos poco desarrollados, generalmente colapsados (atelectásicos). Si el niño muere en las primeras horas de vida, solo están presentes los residuos necróticos celulares en los bronquiolos terminales y en los conductos alveolares. En momentos posteriores de la evolución, son características las **membranas hialinas eosinófilas** que revisten los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos de forma aleatoria (fig. 6-25). Estos «membranas» contienen células epiteliales necróticas, mezcladas con proteínas plasmáticas extravasadas. La reacción inflamatoria neutrófila asociada a estas membranas es notablemente insuficiente. Las lesiones de la enfermedad de membrana hialina casi nunca se observan en niños nacidos muertos o en los que nacen vivos y mueren a las pocas horas. Si el niño fallece al cabo de varios días, es posible observar evidencias de cambios reparativos, incluidas la proliferación de neumocitos de tipo II y fibrosis intersticial.

Características clínicas

Previamente se ha descrito la presentación clínica típica antes de la era del tratamiento con surfactante exógeno. Actualmente, la evolución clínica y el pronóstico del SDR neonatal varían en función de la madurez y del peso al nacer del niño, así como de lo pronto que se establezca el tratamiento. Un avance importante en el control del SDR se centra en la prevención, ya sea retrasando el parto hasta que el pulmón fetal alcance la madurez o induciendo la madurez pulmonar en fetos de

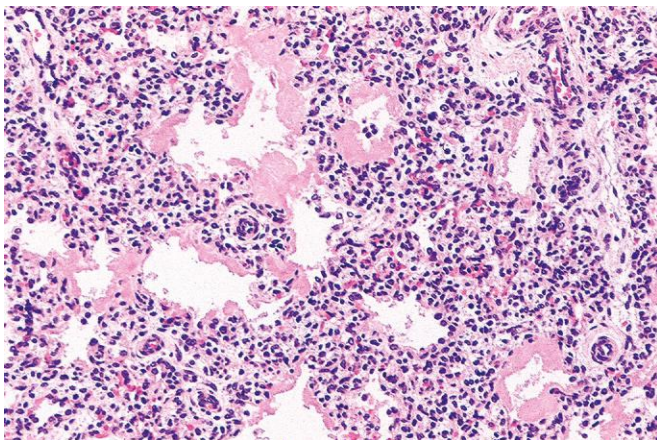


Figura 6-25 Enfermedad de la membrana hialina (tinción con hematoxilina-eosina [H-E]). Existen atelectasias alternando con dilataciones alveolares. Obsérvense las membranas hialinas eosinófilas gruesas que revisten los alvéolos dilatados.

riesgo. El reto que plantean estos objetivos reside en la dificultad de evaluar de forma precisa la madurez pulmonar fetal. Dado que las secreciones pulmonares se eliminan hacia el líquido amniótico, el análisis de los fosfolípidos del mismo supone una buena estimación de la cantidad de surfactante en el revestimiento alveolar. La administración profiláctica de surfactante exógeno en el momento del nacimiento a niños extremadamente prematuros (edad gestacional < 28 semanas) ha demostrado ser muy beneficiosa, hasta el punto de que, actualmente, es raro que los niños mueran por un SDR agudo.

En los casos no complicados, la recuperación comienza a los 3-4 días. Los niños afectados necesitan recibir oxígeno. Sin embargo, la administración prolongada de altas concentraciones de oxígeno con ventilación mecánica se asocia a dos complicaciones bien conocidas: la *fibroplasia retrolental* (también denominada *retinopatía de la prematuridad*) en los ojos y la *displasia broncopulmonar* (DBP).

- La retinopatía de la prematuridad también tiene dos fases en su patogenia. Durante la fase *hiperóxica* del tratamiento del SDR (fase I), la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) proangiogénico disminuye de forma importante, lo que provoca la apoptosis de células endoteliales; las concentraciones de VEGF vuelven a aumentar después de volver a una ventilación de aire ambiente relativamente hipóxico (fase II), lo que induce una proliferación de los vasos retinianos (*neovascularización*) característica de las lesiones en la retina.
- La principal anomalía de la DBP es el importante descenso de la tabicación alveolar (que se manifiesta como estructuras grandes alveolares simplificadas) y una configuración capilar dismórfica. Por tanto, la teoría actual es que la DBP se debe a un deterioro potencialmente reversible del desarrollo de la tabicación alveolar en la llamada etapa sacular. Son muchos los factores —hiperoxemia, hiperventilación, prematuridad, citocinas inflamatorias y anomalías del desarrollo vascular— que contribuyen a la DBP y que probablemente actúen de forma aditiva o sinérgica para favorecer la lesión. También están aumentadas las concentraciones de varias citocinas proinflamatorias (TNF y las interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-8) en los alvéolos de los lactantes en los que después se desarrolla la DBP, lo que indicaría la participación de esas citocinas en la detención del desarrollo pulmonar.

Afortunadamente, ambas complicaciones son mucho menos frecuentes en la actualidad gracias al empleo de técnicas de ventilación más suaves, a la terapia con glucocorticoides antenatal y a los tratamientos profilácticos con surfactante.

Los niños que se recuperan de un SDR tienen mayor riesgo de desarrollar otras complicaciones asociadas a nacimientos pretérmino; entre ellas, las más importantes son el *conducto arterioso persistente*, la *hemorragia intraventricular* y la *ECN*. Por tanto, aunque los avances en la tecnología ayudan a salvar vidas en muchos niños con SDR, también ponen en evidencia la exquisita fragilidad del neonato inmaduro.

RESUMEN

Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido

- El SDR del recién nacido («enfermedad de la membrana hialina») es una enfermedad de la prematuridad; la mayoría de los casos ocurren en niños nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional.

- La anomalía fundamental en el SDR es una deficiencia de surfactante pulmonar, que provoca incapacidad de los pulmones para insuflarse en el momento del nacimiento.
- La característica morfológica en el SDR es la presencia de membranas hialinas (constituidas por células epiteliales necróticas y proteínas plasmáticas) que revisten las vías respiratorias.
- El SDR puede mejorar con la administración profiláctica de corticoesteroides, con el tratamiento con surfactante y con la mejora de las técnicas de ventilación.
- Entre las secuelas a largo plazo asociadas al tratamiento para el SDR están la retinopatía de la prematuridad y la DBP; la incidencia de ambas complicaciones ha disminuido con los avances en el tratamiento del SDR.

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

La ECN ocurre con mayor frecuencia en niños prematuros, y la incidencia de la enfermedad es inversamente proporcional a la edad gestacional. Ocurre, aproximadamente, en 1 de cada 10 nacidos con muy bajo peso al nacer (menos de 1.500 g). Además de a *prematuridad*, la mayoría de los casos se asocian a *alimentación enteral*, lo que indicaría que algún tipo de lesión posnatal (como la introducción de bacterias) desencadena la cascada de acontecimientos que culmina con la destrucción del tejido. Aunque es probable que los *agentes infecciosos* participen en la patogenia de la ECN, no se ha podido relacionar ningún patógeno bacteriano en concreto con la enfermedad. Además, también se han asociado a ECN un gran número de *mediadores inflamatorios*. Uno de ellos en particular, el factor activador de las plaquetas (PAF), está implicado en el aumento de la permeabilidad de la mucosa, al favorecer la apoptosis del enterocito y comprometer las uniones estrechas intercelulares, lo que añade «más leña al fuego».

Típicamente, la ECN afecta al íleon terminal, al ciego y al colon derecho, si bien puede estar implicada cualquier parte del intestino delgado o grueso. El segmento se encuentra distendido,

fríable y congestivo (fig. 6-26) o puede tener una gangrena franca; es posible observar una perforación intestinal con peritonitis asociada. Microscópicamente, la necrosis coagulativa mucosa o transmural, la ulceración y la colonización bacteriana, así como las burbujas de gas en la submucosa, son características asociadas a ECN. Poco después del episodio agudo se pueden observar cambios reparadores, como la formación de un tejido de granulación y fibrosis.

La evolución clínica es bastante típica, con aparición de heces sanguinolentas, distensión abdominal y colapso circulatorio. Las radiografías abdominales con frecuencia muestran gas en la pared intestinal (*neumatosis intestinal*). Cuando la ECN se detecta precozmente, es posible tratarla de forma conservadora, pero en muchos casos (20-60%) es preciso intervenir quirúrgicamente para proceder, por ejemplo, a la resección de los segmentos intestinales necróticos. La ECN se asocia a una tasa elevada de mortalidad perinatal; con frecuencia, los niños que sobreviven desarrollan *adherencias post-ECN*, debidas a la fibrosis provocada por el proceso de curación.

SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

El SMSL es una enfermedad de causa desconocida. El National Institute of Child Health and Human Development de EE. UU. lo define como «una muerte súbita de un niño menor de 1 año de edad para la que no se encuentra ninguna explicación tras realizar una minuciosa investigación, *incluidas una autopsia completa, la exploración del escenario de la muerte y la revisión de la historia clínica*». Un aspecto del SMSL que no está recalado en la definición es que el niño generalmente muere mientras está dormido —de ahí el término coloquial *muerte en la cuna*—. El SMSL es la principal causa de muerte entre el mes y el año de vida en los niños de EE. UU. y la tercera causa principal de muerte global en este grupo de edad, después de las anomalías congénitas y de las enfermedades por prematuridad o bajo peso al nacer. En el 90% de los casos, los niños son menores de 6 meses; la mayoría tienen entre 2 y 4 meses.



Figura 6-26 Enterocolitis necrosante. **A.** Estudio post mórtem de un caso grave que muestra que todo el intestino delgado está muy distendido, con paredes adelgazadas (generalmente esto implica una posible perforación). **B.** La porción congestiva del íleon corresponde a las zonas de infartos hemorrágicos y necrosis transmural observadas con el microscopio. Las burbujas de gas submucoso (*neumatosis intestinal*) pueden observarse en diversas áreas (flechas).

PATOGENIA

Las circunstancias que rodean al SMSL han sido exploradas con mucho detalle y de forma general se acepta que es una **enfermedad multifactorial**, con una mezcla variable de causas contribuyentes en cada caso. Se ha propuesto un modelo de «triple riesgo» para el SMSL, que postula la intersección de tres variables que se solapan: 1) **un lactante vulnerable**; 2) **un período de desarrollo crítico en el control homeostático**, y 3) **uno o más factores estresantes exógenos**. Según este modelo, diversos factores hacen que el niño sea vulnerable a la muerte súbita durante un período crítico del desarrollo (es decir, del mes al año de vida). Estos factores de vulnerabilidad pueden ser atribuibles a los progenitores o al propio lactante, mientras que los factores estresantes exógenos se atribuyen al ambiente (tabla 6-8). Aunque se han propuesto diversos factores responsables del lactante vulnerable, **la hipótesis más convincente es que el SMSL se deba a un retraso en el desarrollo del control en el despertar y del control cardiorrespiratorio**. Las regiones del tronco del encéfalo, sobre todo el **núcleo arqueado**, localizado en la superficie bulbar ventral, desempeñan una función crítica en la respuesta de despertar del cuerpo frente a estímulos nocivos, como la hipercapnia, la hipoxia y el estrés térmico, producidos durante el sueño. Además, estas áreas regulan la respiración, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal. En algunos lactantes, por razones inexplicables, debe existir un desarrollo anómalo o un retraso en la maduración de esta zona, lo que altera la respuesta al despertar frente a estímulos nocivos. Se han identificado algunas variantes polimórfas en genes relacionados con la **señalización serotoninérgica** y la **inervación autónoma** con una frecuencia mayor en lactantes con SMSL que en la población general, lo que indicaría que hay factores genéticos que participarían en la predisposición a los problemas del despertar del lactante. Entre las causas ambientales potenciales, dormir boca abajo o en superficies blandas y el estrés térmico posiblemente sean los factores de riesgo modificables más importantes para evitar el SMSL. La posición en decúbito prono predispone al bebé a uno o más de los estímulos nocivos reconocibles (hipoxia, hipercapnia y estrés térmico) durante el sueño. Además, esta posición se asocia también a una menor respuesta al despertar en comparación con el decúbito supino. Los resultados de los estudios realizados en Europa, Australia, Nueva Zelanda y EE. UU. muestran un riesgo claramente aumentado de SMSL en niños que duermen boca abajo, lo que llevó a la American Academy of Pediatrics a recomendar colocar a los **niños sanos en decúbito supino** cuando se acostaran. La campaña «Back to Sleep» ha provocado una importante disminución en las muertes relacionadas con SMSL desde su implantación en 1994.

MORFOLOGÍA

Los estudios anatómicos han aportado hallazgos histológicos poco consistentes. El más frecuente de ellos son las **petequias múltiples** en la autopsia típica del SMSL (alrededor del 80% de los casos); estas generalmente se localizan en el timo, las vísceras, la pleura parietal y el epicardio. Macroscópicamente, los pulmones se encuentran congestionados y, microscópicamente, se evidencia **ingurgitación vascular**, con o sin **edema pulmonar**, en la mayoría de los casos. Sofisticados estudios de la morfometría han demostrado anomalías cuantitativas en el tronco del encéfalo, como **hipoplasia del núcleo arqueado** o una reducción sutil de poblaciones neuronales del tronco del encéfalo en varios casos; sin embargo, estas observaciones no son uniformes ni aplicables a la mayoría de las autopsias «rutinarias».

Tabla 6-8 Factores asociados al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

De los padres
Madre muy joven (<20 años de edad)
Tabaquismo materno durante el embarazo
Consumo de drogas por cualquiera de los progenitores (especialmente marihuana por el padre y opiáceos/cocaína por la madre)
Intervalos entre gestaciones cortos
Cuidado prenatal ausente o tardío
Grupo socioeconómico bajo
Etnia afroamericana e india americana (¿factores socioeconómicos?)
Del niño
Anomalías del tronco del encéfalo asociadas a defectos en el despertar y en el control cardiorrespiratorio
Prematuridad y/o bajo peso al nacer
Sexo masculino
Producto de un embarazo múltiple
SMSL en un hermano anterior
Antecedentes de infecciones respiratorias
Polimorfismos de línea germinal en los genes del sistema nervioso autónomo
Ambientales
Dormir boca abajo
Dormir sobre una superficie blanda
Hipertermia
Dormir con los padres durante los primeros 3 meses de vida
Anomalías post mórtem detectadas en casos de muerte súbita del lactante inesperada*
Infecciones
Miocarditis vírica
Bronconeumonía
Anomalías congénitas insospechadas
Estenosis aórtica congénita
Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar
Maltrato traumático del niño
Asfixia intencionada (infanticidio)
Defectos genéticos y metabólicos
Síndrome del QT largo (mutaciones de <i>SCN5A</i> y <i>KCNQ1</i>)
Trastornos de la oxidación de ácidos grasos (mutaciones de <i>MCAD</i> , <i>LCHAD</i> , <i>SCHAD</i>)
Miocardiopatía histiocitoide (mutaciones <i>MTCYB</i>)
Respuesta inflamatoria anómala (deleciones parciales de <i>C4a</i> y <i>C4b</i>)

*El SMSL no es la única causa de muerte súbita inesperada del lactante, por el contrario, se trata de un *diagnóstico de exclusión*. En consecuencia, la realización de la autopsia puede desvelar resultados que explicarían la causa de una muerte súbita inesperada. Estrictamente hablando, esos casos no deberían denominarse SMSL.

C4, componente 4 del complemento; KCNQ1, canal de potasio activado por voltaje; LCHAD, 3-hidroxilacil coenzima A deshidrogenasa de cadena larga; MCAD, acil coenzima A deshidrogenasa de cadena media; MTCYB, citocromo b mitocondrial; SCHAD, 3-hidroxilacil coenzima A deshidrogenasa de cadena corta; SCN5A, canal de sodio, activado por voltaje.

Debe destacarse que el SMSL no es la única causa de muerte súbita inesperada en la lactancia. De hecho, es un diagnóstico de exclusión, que requiere una minuciosa exploración del escenario de la muerte y una examen post mórtem completo. Este último puede mostrar una causa insospechada de muerte súbita en alrededor del 20% o más de los bebés con SMSL (v. tabla 6-8). Las causas más frecuentes de muerte súbita «inesperada» son las infecciones (p. ej., miocarditis vírica o bronconeumonía), seguidas de una anomalía congénita insospechada. Como resultado de los avances en los diagnósticos moleculares, se han identificado diversas causas genéticas en niños con muerte súbita «inesperada». Por ejemplo, los trastornos de oxidación de ácidos grasos, caracterizados por defectos en las enzimas oxidativas de ácidos grasos mitocondriales, pueden ser responsables de alrededor del 5% de las muertes súbitas en la lactancia; de ellas, la más frecuente es la deficiencia de acil-coenzima A

deshidrogenasa de cadena media. Los análisis retrospectivos de los casos de SMSL también han mostrado mutaciones en los canales de sodio y potasio cardíacos, que provocan arritmias cardíacas caracterizadas por intervalos QT prolongados; estos son responsables de no más del 1% de las muertes por SMSL. El hecho de que un hermano anterior presentara SMSL se asocia a un riesgo relativo de reaparición cinco veces mayor. Debe excluirse cuidadosamente el maltrato traumático al niño en estos casos.

RESUMEN

Síndrome de muerte súbita del lactante

- El SMSL es una enfermedad de *causa desconocida*, definida por la muerte súbita de un niño menor de 1 año de edad que no tiene explicación tras realizar una minuciosa investigación, incluida una autopsia. La mayoría de los casos se producen entre los 2 y los 4 meses de edad.
- La base más probable del SMSL es un retraso en el desarrollo de los reflejos de despertar y del control cardiorrespiratorio.
- Se han propuesto numerosos factores de riesgo, de los cuales el más aceptado es que el niño duerma boca abajo (de ahí el éxito del programa «Back to Sleep» para reducir el SMSL).

HIDROPESÍA FETAL

El término *hidropesía fetal* se refiere a la acumulación de líquido edematoso en el feto durante el crecimiento intrauterino. Las causas son múltiples; las más importantes se enumeran en la tabla 6-9. En el pasado, la causa más frecuente era la anemia hemolítica provocada por una incompatibilidad sanguínea del grupo Rh entre la madre y el feto (hidropesía inmunitaria), pero, gracias al éxito de la profilaxis de este trastorno durante el embarazo, las causas de hidropesía no inmunitaria han pasado a ser las principales culpables. Sorprendentemente, la acumulación de líquido intrauterino puede ser bastante variable, desde un edema progresivo generalizado en el feto (*hidropesía fetal*), una situación generalmente mortal, hasta procesos edematosos más localizados y menos marcados, como los derrames pleurales y peritoneales aislados o la acumulación de líquido en la parte posterior del cuello (*higroma quístico*), que, con frecuencia, son compatibles con la vida (fig. 6-27). En primer lugar, se describe el mecanismo de la hidropesía inmunitaria, seguido por otras importantes causas de hidropesía fetal.

Hidropesía inmunitaria

La hidropesía inmunitaria se produce por una *enfermedad hemolítica en el recién nacido* inducida por anticuerpos, provocada por una incompatibilidad del grupo sanguíneo entre la madre y el feto. Esta incompatibilidad se produce cuando este último hereda determinantes antigénicos de eritrocitos del padre que son extraños para la madre. Los antígenos más frecuentes que producen una hemólisis clínicamente significativa son antígenos del factor Rh y de los grupos sanguíneos ABO. De los diversos antígenos incluidos en el sistema Rh, únicamente el antígeno D es una causa principal de incompatibilidad Rh. Los eritrocitos fetales pueden llegar a la circulación materna durante el último trimestre del embarazo, cuando el

Tabla 6-9 Principales causas de hidropesía fetal*

Cardiovasculares
Malformaciones
Taquiarritmia
Insuficiencia cardíaca de alto gasto
Cromosómicas
Síndrome de Turner
Trisomía 21, trisomía 18
Torácicas
Malformación adenomatoide quística
Hernia diafragmática
Anemia fetal
α-talasemia homocigótica
Parvovirus B19
Hidropesía inmunitaria (incompatibilidad Rh y ABO)
Gestación gemelar
Transfusión gemelo-gemelo
Infección (excluyendo parvovirus)
Citomegalovirus
Sífilis
Toxoplasmosis
Malformaciones del aparato genitourinario
Tumores
Trastornos genéticos/metabólicos

*La causa de hidropesía fetal puede ser «idiopática» en alrededor del 20% de los casos. Modificado de Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barnes E (ed): Potter's pathology of fetus and infant. St. Louis, Mosby, 1997.

citotrofoblasto ya no supone una barrera, o durante el propio nacimiento del niño (hemorragia fetomaterna). La madre entonces se sensibiliza frente a antígenos extraños y produce anticuerpos que pueden atravesar libremente la placenta hacia el feto y provocar la destrucción de los eritrocitos. Una vez iniciada la hemólisis inmunológica, se desarrolla una anemia progresiva en el feto, con las consiguientes isquemia tisular, insuficiencia cardíaca intrauterina y acumulación periférica de líquido (edema). Como se describe más adelante, la insuficiencia cardíaca puede ser la vía final común por la cual se produce edema en muchas otras causas de hidropesía no inmunitaria.

Diversos factores influyen en la respuesta inmunológica frente a los eritrocitos fetales con Rh positivo que alcanzan la circulación materna:

- La incompatibilidad ABO concurrente protege a la madre frente a la inmunización Rh, dado que los eritrocitos fetales se revisten precozmente de isohemaglutininas (anticuerpos anti-A o anti-B preformados) y son eliminados de la circulación materna.
- La respuesta de anticuerpos depende de la dosis de antígeno inmunizante; por tanto, la enfermedad hemolítica se desarrolla únicamente cuando la madre ha experimentado una hemorragia transplacentaria importante (>1 ml de eritrocitos Rh positivos).
- El isotipo del anticuerpo es importante, dado que la inmunoglobulina G (IgG) (pero no la IgM) puede atravesar la placenta. La exposición inicial a antígenos Rh provoca la formación de anticuerpos IgM, por lo cual la enfermedad por incompatibilidad Rh es muy infrecuente con el primer embarazo.



Figura 6-27 Hidropesía fetal. **A.** Acumulación generalizada de líquido en el feto. **B.** Acumulación de líquido, sobre todo de forma prominente en los tejidos blandos del cuello. Esta entidad se ha denominado *higroma quístico*. Los higromas quísticos se observan característicamente con, pero no exclusivamente, anomalías cromosómicas constitucionales como el cariotipo 45,X.

(Por cortesía de la Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

La exposición ulterior durante el segundo o tercer embarazo generalmente provoca una respuesta de anticuerpos IgG.

La observación del papel de una sensibilización previa en la patogenia de la enfermedad hemolítica por Rh en el recién nacido ha llevado al control terapéutico de la misma. Actualmente, las madres Rh negativas son tratadas con globulina anti-D poco después del parto de un bebé Rh positivo. Los anticuerpos anti-D bloquean los sitios antigénicos de los eritrocitos fetales que pueden haber pasado a la circulación materna durante el parto, previniendo de esta forma la sensibilización duradera frente a antígenos Rh.

Como resultado del gran éxito conseguido en la prevención de la hemólisis por incompatibilidad Rh, la incompatibilidad ABO fetomaternal es actualmente la causa más frecuente de enfermedad hemolítica inmunológica del recién nacido. Aunque la incompatibilidad ABO ocurre aproximadamente en el 20-25% de los embarazos, solo una pequeña fracción de los niños desarrollarán hemólisis ulterior y, por lo general, es un trastorno mucho más leve que la incompatibilidad Rh. La enfermedad hemolítica ABO ocurre casi exclusivamente en niños del grupo A o B que nacen de madres del grupo sanguíneo O. Las isohemaglutininas normales anti-A y anti-B en las madres del grupo O suele ser del tipo IgM, por tanto no atraviesan la placenta. Sin embargo, por razones no bien comprendidas, algunas mujeres del grupo O tienen anticuerpos IgG frente a los antígenos A o B (o ambos) incluso sin sensibilización previa. Por tanto, el primer recién nacido puede estar afectado. Afortunadamente, incluso con anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria, la lisis de los eritrocitos fetales es mínima. No existe un método eficaz de prevención de la enfermedad hemolítica debida a una incompatibilidad ABO.

Hidropesía no inmunitaria

Las principales causas de hidropesía no inmunitaria son las asociadas a *trastornos cardiovasculares*, *anomalías cromosómicas* y *anemia fetal*. Tanto los trastornos cardiovasculares como las anomalías funcionales (es decir, arritmias) pueden producir insuficiencia cardíaca intrauterina e hidropesía. Entre las anomalías cromosómicas, las asociadas a hidropesía fetal son el cariotipo 45,X (síndrome de Turner), y las trisomías 21 y 18; generalmente, la base de esta complicación es la presencia de defectos cardíacos subyacentes, aunque en el síndrome de Turner puede haber anomalías del drenaje linfático en el cuello que provocan una acumulación de líquido en la parte posterior del cuello (lo que da lugar a *higroma quístico*). Las anemias fetales por causas diferentes a la incompatibilidad Rh o ABO también producen hidropesía. De hecho, en algunas partes del mundo (p. ej., sudeste asiático), probablemente la causa más frecuente de hidropesía fetal sea una anemia fetal grave provocada por una α -talasemia homocigótica. La infección transplacentaria por el parvovirus B19 cada vez se reconoce más como una causa importante de hidropesía fetal. El virus penetra en los precursores eritrocíticos (normoblastos), donde se replica. La consiguiente lesión celular produce la muerte de los normoblastos y anemia aplásica. Se pueden observar inclusiones intranucleares de parvovirus en precursores eritrocíticos circulantes y de la médula ósea (fig. 6-28). La base de la hidropesía fetal en la anemia fetal de causa inmunológica y no inmunológica es la isquemia tisular con disfunción miocárdica secundaria y fallo circulatorio. Además, puede producirse insuficiencia hepática secundaria, con pérdida de la función sintética que contribuye

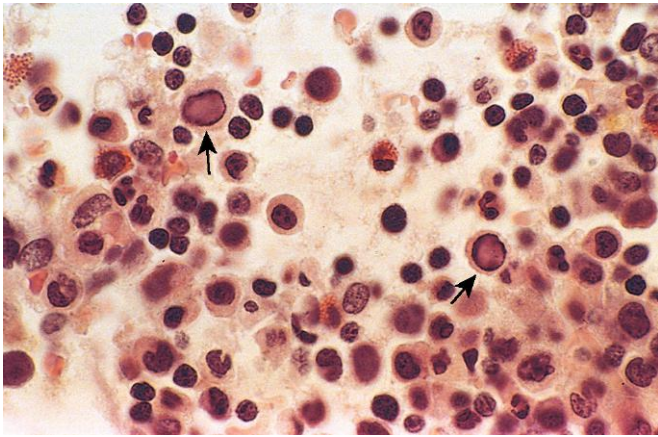


Figura 6-28 Médula ósea de un niño infectado con el parvovirus B19. Las flechas señalan dos precursores eritroides con inclusiones intranucleares grandes y un ribete periférico de cromatina residual.

a la hipoalbuminemia, a la disminución de la presión osmótica plasmática y al edema.

MORFOLOGÍA

Los hallazgos anatómicos en fetos con acumulación de líquido intrauterino varían en función de la gravedad de la enfermedad y de la causa subyacente. Como se ha citado antes, la **hidropesía fetal** representa la manifestación más grave y generalizada (v. fig. 6-27), y pueden producirse edemas de menor grado, como un derrame pleural aislado o peritoneal, o la acumulación de líquido en la parte posterior del cuello. En consecuencia, el embarazo puede terminar en aborto, o los niños pueden morir en los primeros pocos días de vida o recuperarse de forma completa. La presencia de características dismórficas sugiere anomalías cromosómicas constitucionales subyacentes; la exploración post mortem puede mostrar un defecto cardíaco. En la hidropesía asociada a anemia fetal, tanto el feto como la placenta están característicamente pálidos; en la mayoría de los casos, el hígado y el bazo se encuentran agrandados por la **insuficiencia cardíaca** y la congestión. Además, la médula ósea muestra una hiperplasia compensadora de precursores eritroides (una excepción importante es la anemia aplásica asociada a parvovirus) y una **hematopoyesis extramedular** presente en el hígado, en el bazo y, posiblemente, en otros tejidos como los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos e incluso el corazón. El incremento de la actividad hematopoyética produce, en sangre periférica, un gran número de normoblastos y eritroblastos aún más inmaduros (**eritroblastosis fetal**) (fig. 6-29).

La presencia de hemólisis por incompatibilidad Rh o ABO se asocia a complicaciones adicionales por el incremento de la bilirrubina circulante debida a la rotura de eritrocitos. El SNC puede resultar dañado cuando la hiperbilirrubinemia es importante (generalmente superior a 20 mg/dl en niños a término e incluso menor en los prematuros). La bilirrubina no conjugada circulante pasa al tejido cerebral, donde, aparentemente, produce un efecto tóxico. Los ganglios basales y el tronco del encéfalo son especialmente sensibles al depósito de pigmento de bilirrubina, que produce una coloración amarillenta característica en el parénquima (**ictericia nuclear** o **quernícteros**; fig. 6-30).

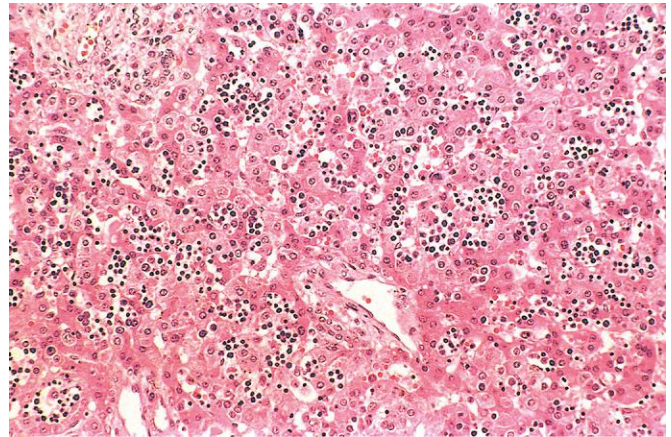


Figura 6-29 Hay numerosos islotes de hematopoyesis extramedular (células pequeñas azules) dispersos entre hepatocitos maduros en esta preparación histológica de un recién nacido con hidropesía fetal no inmunitaria.

Curso clínico

La detección precoz de la acumulación de líquido intrauterino es necesaria, dado que incluso algunos casos graves pueden salvarse con los tratamientos disponibles actualmente. La hidropesía fetal debido a incompatibilidad Rh puede predecirse de manera más o menos fiable, dado que la gravedad se correlaciona con un incremento rápido de las concentraciones de anticuerpos anti-Rh en la madre durante el embarazo. El líquido amniótico obtenido por amniocentesis muestra cifras elevadas de bilirrubina. La prueba de antiglobulina humana (prueba de Coombs) (v. capítulo 11) es positiva en la sangre de cordón umbilical fetal si los eritrocitos han sido revestidos por anticuerpos maternos. Una forma eficaz de tratamiento es la transfusión de reemplazo sanguíneo antenatal. Después del nacimiento, la fototerapia es útil, dado que la luz visible convierte la bilirrubina a dipirroles que pueden ser excretados.



Figura 6-30 Ictericia nuclear. La hiperbilirrubinemia grave en el período neonatal (p. ej., secundaria a una hidrólisis inmunitaria) provoca un depósito de pigmento de bilirrubina (flechas) en el parénquima cerebral. Esto se produce porque la barrera hematoencefálica está menos desarrollada en el período neonatal que en la edad adulta. Los niños que sobreviven desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo.

fácilmente. Como ya se ha descrito, en la gran mayoría de los casos, la administración de globulinas anti-D a la madre puede prevenir que se produzcan hidropesías inmunitarias en embarazos posteriores. La enfermedad hemolítica del grupo ABO es más difícil de predecir, aunque puede anticiparse con facilidad si existe incompatibilidad sanguínea entre el padre y la madre, así como con las determinaciones de hemoglobina y bilirrubina en el recién nacido vulnerable. No hace falta decir que, en circunstancias mortales de hidropesía fetal, es imprescindible hacer una minuciosa exploración post mortem para determinar la causa y excluir la posibilidad de una anomalía cromosómica, en ocasiones recidivante.

RESUMEN

Hidropesía fetal

- La hidropesía fetal consiste en la acumulación de líquido edematoso en el feto durante el crecimiento intrauterino.
- El grado de acumulación de líquido es variable, desde formas de hidropesía fetal generalizada a higromas quísticos localizados.
- Las causas más frecuentes de hidropesía fetal son *no inmunológicas* (anomalías cromosómicas, trastornos cardiovasculares y anemia fetal), mientras que la hidropesía inmunitaria cada vez es menos frecuente, gracias a la profilaxis frente a anticuerpos Rh.
- La eritroblastosis fetal (precursores eritroides inmaduros circulantes) es un hallazgo característico en la hidropesía asociada a anemia fetal.
- La hiperbilirrubinemia inducida por la hemólisis puede provocar una ictericia nuclear en los ganglios basales y el tronco del encéfalo, sobre todo en niños prematuros.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES EN LA LACTANCIA Y LA PRIMERA INFANCIA

Las neoplasias malignas son la segunda causa más frecuente de muerte en niños de 4 a 14 años; únicamente los accidentes se producen con mayor frecuencia. Los tumores benignos son incluso más habituales que los cánceres.

Morfológicamente, es difícil segregar los verdaderos tumores de las lesiones pseudotumorales en lactantes y niños. En este contexto, se deben diferenciar dos categorías especiales de lesiones pseudotumorales:

- La *heterotopia*, o *coristoma*, consiste en la presencia de células o tejidos microscópicamente normales en localizaciones anómalas. Ejemplos de ello son «restos» de tejido pancreático encontrados en la pared del estómago o en el intestino delgado, o pequeñas masas de células suprarrenales encontradas en los riñones, pulmones, ovarios u otras localizaciones. Los restos heterotópicos suelen tener poca importancia, pero pueden confundirse clínicamente con neoplasias.
- El *hamartoma* es el crecimiento focal excesivo de células y tejidos nativos al órgano en el que se originan. Aunque los elementos celulares son maduros e idénticos a los encontrados en el resto del órgano, no tienen la arquitectura normal del tejido circundante. Los hamartomas son como un puente entre las malformaciones y las neoplasias. La distinción entre el hamartoma y una neoplasia benigna suele ser tenue e interpretada de forma diversa. Los hemangiomas, linfangiomas,

rabdomiomas cardíacos y adenomas hepáticos son considerados hamartomas por algunos médicos y verdaderas neoplasias por otros.

Tumores benignos

Prácticamente, cualquier tumor puede producirse en el grupo de edad pediátrica, pero tres —hemangiomas, linfangiomas y teratomas sacrococcígeos— merecen una especial mención aquí por su frecuente presentación en la infancia.

Los *hemangiomas* son los tumores más frecuentes de la primera infancia. Pueden encontrarse tanto hemangiomas cavernosos como capilares (v. capítulo 9), aunque estos últimos suelen ser más celulares que en los adultos y, por tanto, aparentemente pueden tener un aspecto más preocupante. En los niños, la mayoría de los hemangiomas se localizan en la piel, sobre todo en la cara y en el cuero cabelludo, donde producen masas irregulares elevadas de color rojo azulado; las lesiones grandes y planas se denominan *hemangioma plano*. Los hemangiomas pueden aumentar de tamaño conforme el niño va creciendo, pero en la mayoría de los casos desaparecen espontáneamente (fig. 6-31). La gran mayoría de los hemangiomas superficiales no tienen más que una importancia estética; rara vez pueden ser manifestaciones de una enfermedad hereditaria asociada a un trastorno de órganos internos, como los síndromes de von Hippel-Lindau



Figura 6-31 Hemangioma capilar congénito en el momento del nacimiento (A) y a los 2 años de edad (B) después de que la lesión haya sufrido una regresión espontánea.

(Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania.)

y Sturge-Weber (v. capítulo 9). Un subgrupo de hemangiomas cavernosos del SNC se presenta en agregados familiares. Las familias afectadas son portadoras de mutaciones de uno de tres genes de *malformación cavernosa cerebral* (MCC).

Los *linfangiomas* representan la contrapartida linfática de los hemangiomas. Se caracterizan por quistes y espacios cavernosos revestidos por células endoteliales y rodeados por agregados linfoides; los espacios suelen contener un líquido pálido. Pueden aparecer en la piel pero, de forma más importante, también se encuentran en zonas más profundas del cuello, en la axila, en el mediastino y en el retroperitoneo. Aunque histológicamente son benignos, tienden a aumentar de tamaño después del nacimiento y pueden invadir estructuras mediastínicas o troncos nerviosos en la axila.

Los *teratomas sacrococcígeos* son los tumores de células germinales más frecuentes en la infancia, responsables del 40% o más de los casos (fig. 6-32). En vista de la superposición de mecanismos subyacentes en la teratogenia y la oncogenia, es interesante que aproximadamente el 10% de los teratomas sacrococcígeos se asocian a anomalías congénitas, principalmente defectos en el intestino posterior y en la región cloacal, y otros defectos de la línea media (p. ej., meningocele, espina bífida) que no son debidos a efectos locales del tumor. Aproximadamente el 75% de estos tumores son histológicamente maduros, con una evolución benigna, y alrededor del 12% se diagnostican erróneamente como malignos y letales (v. capítulo 17). Los restantes se denominan *teratomas inmaduros* y su potencial maligno se correlaciona con la cantidad de elementos tisulares inmaduros presentes. La mayoría de los teratomas benignos se encuentran en lactantes pequeños (menos de 4 meses), mientras que las lesiones malignas se observan en niños algo mayores.

Tumores malignos

Entre los órganos afectados con mayor frecuencia por neoplasias malignas en la lactancia y la infancia están el sistema hematopoyético, el tejido nervioso y los tejidos blandos (tabla 6-10). Esto contrasta claramente con los adultos, en los cuales las formas más frecuentes son los tumores del pulmón, del corazón, de la próstata y del colon. Las neoplasias malignas de la lactancia y



Figura 6-32 Teratoma sacrococcígeo. Obsérvese el tamaño de la lesión en comparación con el del bebé.

Tabla 6-10 Neoplasias malignas frecuentes en la lactancia y la infancia

0-4 años	5-9 años	10-14 años
Leucemia	Leucemia	Carcinoma hepatocelular
Retinoblastoma	Retinoblastoma	Sarcoma de tejidos blandos
Neuroblastoma	Neuroblastoma	Sarcoma osteógeno
Tumor de Wilms	Carcinoma	Carcinoma tiroideo
Hepatoblastoma	hepatocelular	Linfoma de Hodgkin
Sarcoma de tejidos blandos (especialmente rhabdomyosarcoma)	Sarcoma de tejidos blandos	
Teratomas	Tumores del SNC	
Tumores del SNC	Tumor de Ewing	
	Linfoma	

SNC, sistema nervioso central.

la infancia difieren, biológica e histológicamente, de las de los adultos. Las principales diferencias son las siguientes:

- Demostración relativamente frecuente de una relación estrecha entre el desarrollo normal (teratogenia) y la inducción tumoral (oncogenia)
- Prevalencia de anomalías genéticas constitucionales o síndromes que predisponen al cáncer
- Tendencia a mostrar neoplasias fetales y neonatales que desaparecen espontáneamente o sufren una «diferenciación» hacia elementos maduros
- Mejor supervivencia o curación de muchos tumores infantiles, por lo cual, en la actualidad, se presta mayor atención a intentar minimizar los efectos adversos tardíos de la quimioterapia y la radioterapia en los supervivientes, incluido el desarrollo de neoplasias secundarias

Histológicamente, muchas neoplasias pediátricas malignas son únicas. En general, suelen tener un aspecto microscópico primitivo (*embrionario*) más que pleomorfo-anaplásico y frecuentemente muestran características de organogenia específica del lugar del origen del tumor. Dado su aspecto histológico primitivo, muchos tumores infantiles han sido denominados, en conjunto, *tumores de células azules, pequeñas y redondas*. Se caracterizan por sábanas de células con núcleos pequeños y redondeados. Los tumores en esta categoría son el neuroblastoma, el linfoma, el rhabdomyosarcoma, el sarcoma de Ewing (tumor neuroectodérmico periférico) y algunos casos de tumor de Wilms. Generalmente, existen suficientes características diferenciales para realizar un diagnóstico definitivo a partir del estudio histológico únicamente, pero, cuando es necesario, se emplean los hallazgos clínicos y radiológicos combinados con estudios auxiliares (p. ej., análisis cromosómico, tinciones con inmunoperoxidasa y microscopia electrónica). A continuación, se describen tres tumores frecuentes (neuroblastoma, retinoblastoma y tumor de Wilms) para resaltar las diferencias entre los tumores pediátricos y los del adulto.

Neuroblastoma

El término *neuroblástico* se aplica a tumores de los ganglios simpáticos y de la médula suprarrenal que proceden de células primitivas de la cresta neural que pueblan estas localizaciones; el neuroblastoma es la forma más importante de esta familia. Es la segunda neoplasia sólida más frecuente en la infancia después de los tumores cerebrales y es responsable del 7-10% de todos los observados en la población pediátrica, así como de al menos el 50% de las neoplasias diagnosticadas en la lactancia. Los neuroblastomas tienen varias características diferenciales en su evolución natural, incluidas una *regresión espontánea* y

una *maduración espontánea o inducida por la terapia*. La mayoría se producen de forma esporádica, pero el 1-2% de los casos son familiares, con transmisión autosómica dominante, y en estos casos las neoplasias pueden afectar tanto a las glándulas suprarrenales como a múltiples localizaciones autónomas primarias. Recientemente, se han identificado las mutaciones de las líneas germinales del gen de la *cinasa del linfoma anaplásico (ALK)* como una causa principal de predisposición familiar al neuroblastoma. Las mutaciones somáticas de *ALK* con ganancia de función también se observan en un subgrupo de neuroblastomas esporádicos. Es de esperar que, en el futuro, los tumores portadores de mutaciones *ALK* de células germinales o somáticas puedan ser tratados con fármacos dirigidos a la actividad de esta cinasa.

MORFOLOGÍA

En la infancia, alrededor del 40% de los neuroblastomas se originan en la **médula suprarrenal**. El resto se producen en cualquier localización de la cadena simpática, las más frecuentes de las cuales son la región paravertebral del abdomen (25%) y el mediastino posterior (15%). Macroscópicamente, los neuroblastomas varían en tamaño desde nódulos diminutos (lesiones *in situ*) a grandes masas que pesan más de 1 kg. Los neuroblastomas *in situ* son 40 veces más frecuentes que los tumores visibles. La gran mayoría de estas lesiones silentes desaparecen espontáneamente y solo dejan un foco de fibrosis o calcificación en el adulto. Algunos neuroblastomas están claramente delimitados por una pseudocápsula fibrosa, pero otros son más infiltrantes e invaden estructuras circundantes, incluidos los riñones, las venas renal y cava, y la cubierta de la aorta. Al corte, están compuestos por un tejido blando y grisáceo parecido al cerebro. Los tumores grandes tienen zonas de necrosis, quistes blandos y hemorragias.

Histológicamente, los neuroblastomas clásicos están compuestos por pequeñas células de aspecto primitivo con núcleos oscuros, poco citoplasma y bordes celulares poco definidos que crecen en sábanas sólidas (fig. 6-33, A). Son prominentes la actividad mitótica, la rotura nuclear («cariorrexis») y el pleomorfismo. El fondo tumoral con frecuencia muestra un material fibrilar eosinófilo (neurópilo) que se corresponde con prolongaciones neuríticas de neuroblastos primitivos. Típicamente, pueden encontrarse las denominadas **seudorrosetas de Homer-Wright**, en las cuales las células tumorales se encuentran distribuidas de forma concéntrica alrededor de espacios centrales llenos de neurópilo (la ausencia de una luz central real explica su denominación con el prefijo «pseudo»). Otras características útiles son la detección inmunohistoquímica de **enolasa neuronal específica** y la demostración ultraestructural de pequeños gránulos secretorios que contienen catecolaminas rodeados de membrana citoplasmática.

Algunas neoplasias muestran signos de **maduración**, ya sea espontánea o inducida por tratamiento. Las células más grandes que contienen abundante citoplasma con grandes núcleos vesiculares y nucléolos prominentes representan **células ganglionares** en diversos estadios de maduración, y pueden encontrarse en los tumores, mezclados con neuroblastos primitivos (**ganglioneuroblastoma**). Incluso las lesiones mejor diferenciadas contienen muchas más células grandes similares a las ganglionares maduras en ausencia de neuroblastos residuales; estas neoplasias merecen la denominación de **ganglioneuromas** (fig. 6-33, B). La maduración

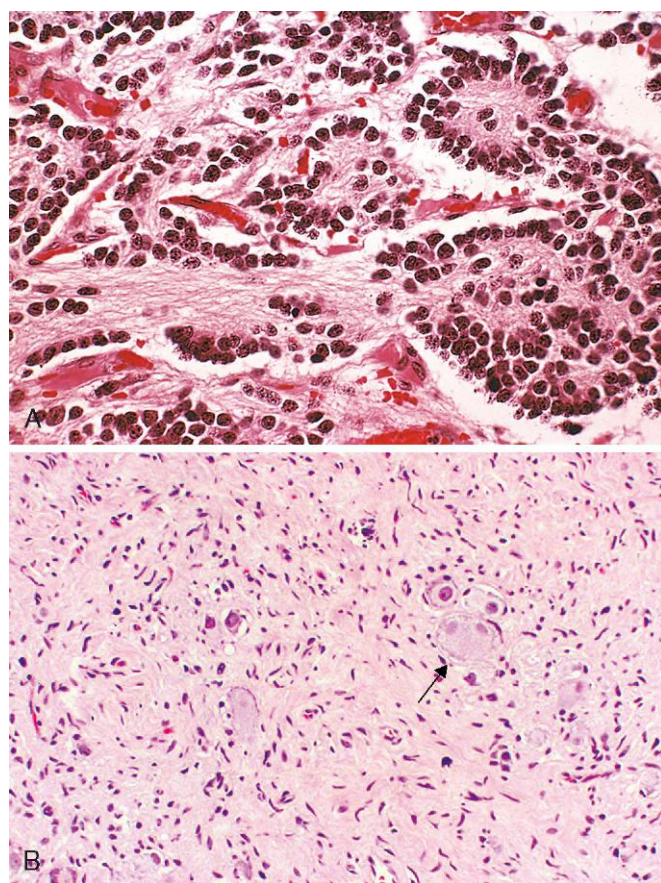


Figura 6-33 A. Neuroblastoma. Este tumor está compuesto por células pequeñas incluidas en una matriz fibrilar (neurópilo). En la esquina superior derecha, se observa una pseudorroseta de Homer-Wright (células tumorales distribuidas de forma concéntrica alrededor de un núcleo central de neurópilo). B. Los ganglioneuromas, que aparecen de forma espontánea o por maduración inducida por tratamiento de un neuroblastoma, se caracterizan por agregados de grandes células con núcleos vesiculosos y citoplasmas eosinófilos abundantes (flecha), que representan las células neoplásicas ganglionares. En el estroma se encuentran células fusiformes de Schwann.

de los neuroblastos hacia células ganglionares generalmente se acompaña de la presencia de células de Schwann. De hecho, la presencia del «estroma de Schwann» compuesto por fascículos organizados de procesos neuríticos, **células de Schwann** maduras y fibroblastos debe confirmarse histológicamente para poder establecer el diagnóstico de ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma; las células ganglionares por sí mismas no cumplen los criterios de maduración.

Curso clínico y pronóstico

Muchos factores influyen en el pronóstico, pero el más importante es el estadio del tumor y la edad del paciente.

- La estadificación de los neuroblastomas (tabla 6-11) tiene una gran importancia para establecer un pronóstico. Se debe prestar especial atención al estadio 4S (S, del inglés *special*, «especial»), dado que la evolución de estos pacientes es excelente, a pesar de la diseminación de la enfermedad. Como se especifica en la tabla 6-11, el tumor principal se clasificará en estadios 1 o 2, exceptuando si hay metástasis, que están limitadas al hígado, a la piel y a la médula ósea, sin afectación ósea. Los niños con tumores en estadio 4S tienen un pronóstico excelente con tratamiento mínimo y no es infrecuente que las neoplasias

Tabla 6-11 Estadificación de los neuroblastomas

Estadio 1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con o sin enfermedad microscópica residual; ganglios linfáticos no adheridos homolaterales representativos negativos para células tumorales (los ganglios adheridos al tumor primario pueden ser positivos para el tumor)
Estadio 2A	Tumor localizado con resección macroscópica incompleta; ganglios linfáticos homolaterales no adheridos negativos para tumor microscópicamente
Estadio 2B	Tumor localizado, con o sin resección macroscópica completa, ganglios linfáticos homolaterales no adheridos positivos para tumor; ganglios linfáticos contralaterales agrandados negativos microscópicamente para tumor
Estadio 3	Tumor unilateral que no puede ser resecado y que infiltra más allá de la línea media con o sin afectación ganglionar regional; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios linfáticos regionales contralaterales
Estadio 4	Cualquier tumor primario con diseminación a los ganglios linfáticos distantes, a los huesos, a la médula ósea, al hígado, a la piel y/u otros órganos (a excepción de lo definido para el estadio 4S)
Estadio 4S*	Tumor primario localizado (como se define en los estadios 1, 2A o 2B) con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea (menos del 10% de células neoplásicas; más del 10% de afectación de la médula ósea se considera estadio 4); el estadio 4S se limita a niños <1 año

*S, especial.

Adaptado de Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 11:1466, 1993.

primarias metastásicas muestren una regresión espontánea. La base biológica de este comportamiento no está clara.

- La edad es otro importante determinante del pronóstico y la perspectiva para los niños menores de 18 meses es mucho más favorable que para los mayores que se encuentran en un estadio comparable de la enfermedad. La mayoría de las neoplasias diagnosticadas en niños durante los primeros 18 meses de vida se encuentran en estadios 1 o 2, o en estadio 4S (categoría de riesgo «bajo» en la tabla 6-11), mientras que las neoplasias de los niños mayores forman parte de las categorías de riesgo «intermedio» o «alto».
- La morfología es una variable pronóstica independiente en los tumores neuroblásticos. La presencia de estroma de Schwann y diferenciación gangliocítica es indicativa de un patrón histológico favorable.
- La amplificación del oncogén NMYC en los neuroblastomas es un acontecimiento molecular que tiene un efecto muy importante en el pronóstico. La amplificación NMYC se detecta en el 25-30% de los tumores primarios, en su mayoría con enfermedad en estadio avanzado. Cuanto mayor sea el número de copias, peor será el pronóstico. En la actualidad, la amplificación NMYC es la anomalía genética más importante utilizada para establecer la estratificación del riesgo en los tumores neuroblásticos y convierte, automáticamente, a un tumor en una lesión de riesgo «alto», con independencia del estadio o de la edad.
- La delección de la parte distal del brazo corto del cromosoma 1, ganancias en la parte distal del brazo largo del cromosoma 17 y la sobreexpresión de telomerasa son factores pronóstico desfavorables, mientras que la expresión de TrkA, un receptor de alta afinidad para el factor de crecimiento neural, que es un indicador de diferenciación hacia una estirpe ganglionar simpática, se asocia a un pronóstico favorable.

Generalmente, los niños menores de 2 años con neuroblastomas tienen un abdomen prominente provocado por la masa abdominal, fiebre y pérdida de peso. En niños mayores, los neuroblastomas

pueden pasar desapercibidos hasta que las metástasis provocan hepatomegalia, ascitis y dolor óseo. Los neuroblastomas pueden metastatizar ampliamente por diseminación hematógena o linfática, sobre todo al hígado, a los pulmones y a los huesos, además de a la médula ósea. En neonatos, los neuroblastomas diseminados pueden presentarse con múltiples metástasis cutáneas con una decoloración azulada profunda en la piel (ganándose el desafortunado apelativo de «bebé en pastel de arándanos»). Como se ha descrito antes, existen muchas variables que influyen en el pronóstico de los neuroblastomas, pero, como regla general, la estadificación y la edad son determinantes importantes. Los tumores de cualquier estadio diagnosticados durante los primeros 18 meses de vida, así como los de bajo grado en niños más mayores, generalmente se asocian a un pronóstico favorable, mientras que los de estadio avanzado en niños menores de 18 meses de edad tienen peor evolución. Alrededor del 90% de los neuroblastomas producen catecolaminas, independientemente de su localización (similar a las catecolaminas asociadas a feocromocitomas), que representan una característica diagnóstica importante (es decir, concentraciones sanguíneas elevadas de catecolaminas y concentraciones urinarias elevadas de metabolitos de catecolaminas como el ácido vanilmandélico [VMA] y el ácido homovainílico [HVA]). Independientemente de la producción de catecolaminas, la hipertensión es mucho menos frecuente en estas neoplasias que en los feocromocitomas (v. capítulo 19).

RESUMEN

Neuroblastoma

- Los neuroblastomas y los tumores relacionados se originan en las células derivadas de la cresta neural en los ganglios simpáticos y la médula suprarrenal.
- Los neuroblastomas son neoplasias indiferenciadas, mientras que los ganglioneuroblastomas y los ganglioneuromas muestran diferenciación (estroma de Schwann y células ganglionares). Las seudorrosetas de Homer-Wright son características de los neuroblastomas.
- Los factores pronósticos más importantes son la edad, el estadio tumoral y la amplificación del NMYC; los niños menores de 18 meses generalmente tienen un mejor pronóstico que los mayores, mientras que aquellos con un tumor en un estadio avanzado o con amplificación del NMYC tienen peor pronóstico.
- Los neuroblastomas segregan catecolaminas, cuyos metabolitos (VMA/HVA) pueden utilizarse para el cribado de pacientes.

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el proceso maligno intraocular primario más frecuente en niños. Su genética molecular se ha descrito antes (v. capítulo 5). Aproximadamente el 40% de estos tumores se asocian a una mutación del gen RB1 en células germinales y, por tanto, son hereditarios. El 60% restante aparecen de forma esporádica y tienen mutaciones somáticas del gen RB1. Aunque el nombre *retinoblastoma* podría indicar un origen en una célula retiniana primitiva que es capaz de diferenciarse en células tanto gliales como neuronales, en la actualidad existen evidencias de que la célula de origen del retinoblastoma es neuronal. Como ya se ha comentado, aproximadamente en el 40% de los casos, el retinoblastoma se presenta en personas que heredan la mutación de un alelo RB en células germinales. Los casos familiares se asocian normalmente al desarrollo de tumores múltiples que son bilaterales, si bien pueden ser unifocales y unilaterales. Todos los tumores

esporádicos no hereditarios son unilaterales y unifocales. Los pacientes con retinoblastoma familiar también tienen un riesgo aumentado de desarrollar un osteosarcoma y otros tumores de tejidos blandos.

MORFOLOGÍA

Los retinoblastomas tienden a ser masas nodulares, normalmente situadas en la zona posterior de la retina, a menudo con siembras satélite (fig. 6-34, A). Microscópicamente, se observa que, en las áreas no diferenciadas, estos tumores están compuestos por células pequeñas y redondas con núcleos grandes e hiper cromáticos y escaso citoplasma, similares a los retinoblastos indiferenciados.

Dentro de muchos retinoblastomas se encuentran estructuras diferenciadas, de las que las más características son las **rosetas de Flexner-Wintersteiner** (fig. 6-34, B). Estas son agregados de células cúbicas o cilíndricas pequeñas distribuidas alrededor de una luz central (a diferencia de las **seudorose-tas** del neuroblastoma, que no tienen luz central). Sus núcleos están colocados lejos de la luz, que con microscopía óptica parece tener una membrana limitante similar a la membrana externa de la retina.

Las células tumorales se pueden diseminar más allá del ojo a través del nervio óptico y del espacio subaracnoideo. Las localizaciones más frecuentes de metástasis a distancia son el SNC, el cráneo, los huesos distales y los ganglios linfáticos.

Características clínicas

La edad media de presentación es los 2 años, aunque algunos tumores pueden estar presentes en el momento del nacimiento. Los hallazgos clínicos son escasa visión, estrabismo, coloración blanquecina de la pupila («reflejo de ojo de gato»), y dolor y sensibilidad en el ojo. Si no se tratan, los tumores suelen ser mortales, pero, tras el tratamiento precoz con enucleación, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia es habitual. Como se ha descrito antes, algunos tumores desaparecen espontáneamente, y los pacientes con retinoblastoma familiar tienen

mayor riesgo de desarrollar osteosarcomas y otros tumores de tejidos blandos.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms, o *nefroblastoma*, es el tumor primario más frecuente del riñón en los niños. La mayoría de los casos se producen en niños de 2 a 5 años de edad. Este tumor ilustra varios conceptos importantes de los tumores infantiles: la relación entre malformaciones congénitas y el mayor riesgo de tumores, la histología similar entre el tumor y el órgano en desarrollo, y, por último, el gran éxito del tratamiento de los tumores en los niños. A continuación, se desarrollan cada uno de estos conceptos.

Tres grupos de malformaciones congénitas se asocian a un aumento de riesgo de desarrollar un tumor de Wilms. Entre los pacientes con *síndrome de WAGR* (es decir, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental), aproximadamente uno de cada tres desarrollará este tumor. Otro grupo de afectados, los que tienen el denominado *síndrome de Denys-Drash* (SDD), también presentan un riesgo muy alto (aproximadamente del 90%) de desarrollar un tumor de Wilms. Este síndrome se caracteriza por disgenesia gonadal y anomalías renales. Estos dos trastornos se asocian a anomalías en el gen 1 del tumor de Wilms (*WT1*), localizado en el cromosoma 11p13, si bien con una aberración genética diferente en cada caso: los pacientes con síndrome WAGR presentan pérdida de material genético (es decir, deleciones) de *WT1*, y las personas con SDD albergan una mutación inactivadora negativa dominante en una región crítica del gen. (Una mutación negativa dominante interfiere en la función del alelo residual natural.) El gen *WT1* es fundamental para el desarrollo normal de riñones y gónadas, por lo que no resulta sorprendente que la inactivación constitucional de una copia de este gen dé lugar a anomalías genitourinarias en el ser humano. En un tercer grupo de pacientes, los que presentan un *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (SBW), también existe un riesgo aumentado de desarrollar un tumor de Wilms. Estos pacientes muestran una hipertrofia aislada de algunos órganos corporales (p. ej., lengua, riñones o hígado) o de segmentos corporales completos (hemihipertrofia) y el aumento de tamaño de las células de la corteza suprarrenal (citomegalia suprarrenal) es una característica microscópica típica. El SBW es un ejemplo de trastorno de la impronta genómica (v. anteriormente). El locus genético que está afectado en estos pacientes se localiza en la banda p15.5 del

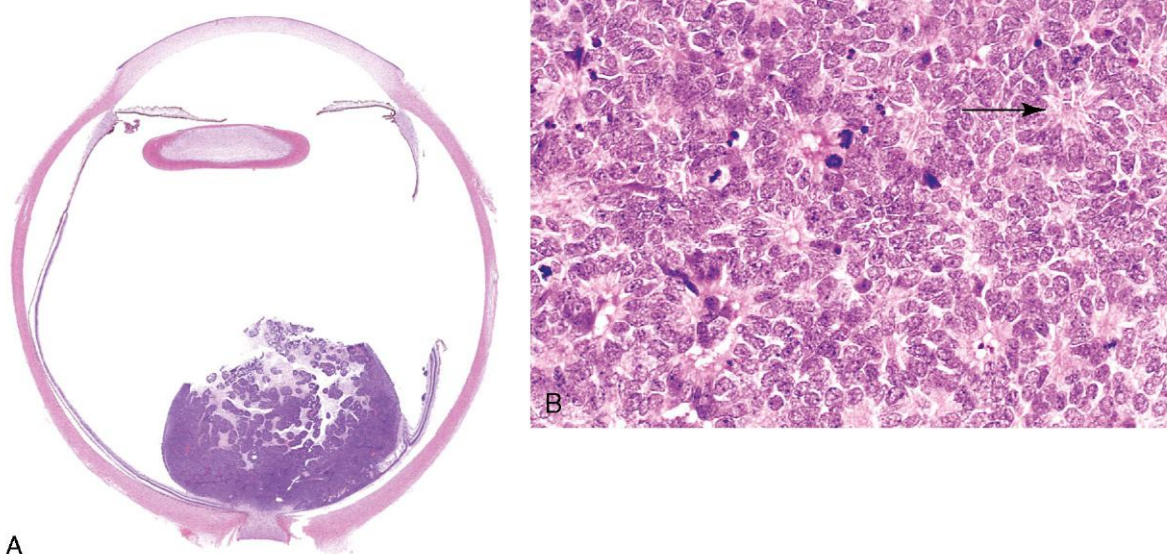


Figura 6-34 Retinoblastoma. **A.** Obsérvese el tumor en la retina junto al nervio óptico. **B.** Visión a mayor aumento que muestra rosetas de Flexner-Wintersteiner (flecha) y numerosas figuras de mitosis.

cromosoma 11 distal a la ubicación del gen *WT1*. Aunque este locus se denomina «WT2», por ser el segundo locus del tumor de Wilms, aún no se ha identificado el gen implicado. Esta región contiene al menos 10 genes que normalmente se expresan desde solo uno de los dos alelos de los progenitores, con silenciamiento de la transcripción del homólogo del otro padre por *metilación de esta región promotora*, localizado en sentido proximal al lugar de inicio de la transcripción. Entre todos los genes candidatos a ser «WT2», las anomalías de la impronta genómica del factor de crecimiento similar a la insulina 2 (*IGF2*) ofrecen la relación más sólida con la predisposición al tumor en personas con SBW. Normalmente, el gen *IGF2* se expresa solo en el *alelo paterno*, mientras que el alelo materno se encuentra sellado (es decir, silenciado) por metilación. En algunos tumores de Wilms se puede demostrar la *pérdida de la impronta genómica* (es decir, el gen *IGF2* vuelve a expresarse, procedente del alelo materno), lo que provoca la sobreexpresión de la proteína IGF2. Se ha propuesto que esta sobreexpresión da lugar al aumento de tamaño de los órganos y a la formación de tumores. Por tanto, estas asociaciones indican que, en algunos casos, las malformaciones congénitas y las neoplasias representan manifestaciones relacionadas con lesiones genéticas que afectan a un único gen o a genes estrechamente relacionados. Además de los tumores de Wilms, los pacientes con SBW también tienen un riesgo aumentado de desarrollar hepatoblastoma, tumores corticosuprarrenales, rabdomiosarcomas y neoplasias pancreáticas. En los últimos años se han demostrado mutaciones con ganancia de función del gen que codifica la β -catenina (v. capítulo 5) en aproximadamente el 10% de los tumores de Wilms esporádicos.

MORFOLOGÍA

Como podemos ver en el examen macroscópico, el tumor de Wilms tiende a presentarse como una masa grande, solitaria y bien delimitada, aunque en el 10% pueden ser bilaterales o multicéntricos en el momento del diagnóstico. Al corte, el tumor es blando, homogéneo y con una tinción grisácea, con algunos focos ocasionales de hemorragia, degeneración quística y necrosis (fig. 6-35).

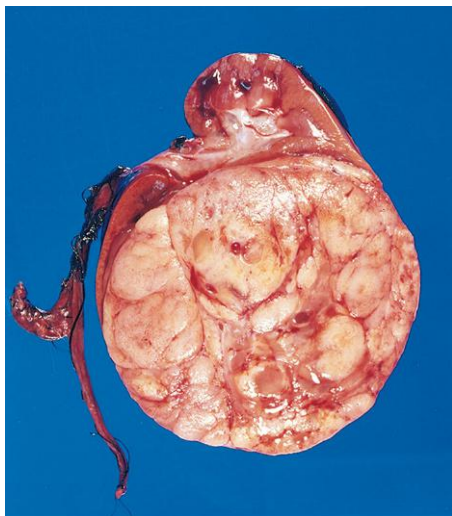


Figura 6-35 Tumor de Wilms en el polo inferior del riñón con el color característico marrón-grisáceo y bordes bien delimitados.

Microscópicamente, el tumor de Wilms se caracteriza por intentos reconocibles de recapitular diferentes estadios de la nefrogenia. La clásica **combinación trifásica** de células de tipo blastémico, estromal y epitelial se observa en la mayoría de las lesiones, aunque el porcentaje de cada componente es variable (fig. 6-36, A). El componente del blastema se caracteriza por sábanas de células pequeñas y azules con pocos signos característicos. La «diferenciación» epitelial suele adoptar la forma de **túbulos o glomérulos abortivos**. Las células estromales son generalmente de naturaleza fibrocítica o mixoide, aunque no es infrecuente una «diferenciación» a músculo esquelético. Rara vez se identifican otros elementos heterólogos, incluidos epitelio escamoso o mucinoso, músculo liso, tejido adiposo, cartílago, y tejido osteoide y neurógeno. Aproximadamente el 5% de los tumores contienen focos de **anaplasia** (células con un núcleo grande, hipercromático y pleomorfo, y mitosis anómalas) (fig. 6-36, B). La presencia de anaplasia se correlaciona con la presencia de mutaciones adquiridas del gen *TP53* y la aparición de resistencia a la quimioterapia. El patrón de distribución de las células anaplásicas dentro del tumor primario (focal frente a difuso) tiene implicaciones importantes en el pronóstico (v. más adelante).

Los **restos nefrógenos** son lesiones precursoras putativas del tumor de Wilms y a veces están presentes en el parénquima renal adyacente al tumor. En los restos nefrógenos se observan diversos aspectos histológicos, desde masas expansivas que se asemejan a los tumores de Wilms (restos hiperplásicos) a restos escleróticos constituidos predominantemente por tejido fibroso con ocasionales túbulos o glomérulos inmaduros. Es importante documentar la presencia de restos nefrógenos en las muestras reseadas, dado que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms en el riñón **contralateral**.

Curso clínico

Generalmente, los síntomas de los pacientes se deben al gran tamaño del tumor. Con frecuencia, existe una masa abdominal claramente palpable, que puede extenderse más allá de la línea media y hacia la pelvis. Menos habitualmente, los pacientes presentan fiebre y dolor abdominal, con hematuria o, a veces, obstrucción intestinal como resultado de la compresión tumoral. El pronóstico del tumor de Wilms es, en general, muy bueno, y se han obtenido excelentes resultados con la combinación de nefrectomía y quimioterapia. La anaplasia es un marcador de mal pronóstico, pero el análisis minucioso del National Wilms Tumor Study Group de EE. UU. ha demostrado que, mientras que la anaplasia sea *focal* y limitada dentro de la muestra reseada de nefrectomía, la evolución no es diferente de la de los tumores sin evidencia de anaplasia. Por el contrario, los tumores de Wilms con *anaplasia difusa*, especialmente aquellos con diseminación fuera del riñón, tienen un pronóstico menos favorable, por lo cual es muy importante identificar correctamente este patrón histológico.

RESUMEN

Tumor de Wilms

- El tumor de Wilms es la neoplasia renal más frecuente de la infancia.
- Los pacientes afectados por tres síndromes tienen un mayor riesgo de desarrollar un tumor de Wilms: síndrome de Denys-Drash, síndrome de Beckwith-Wiedemann y

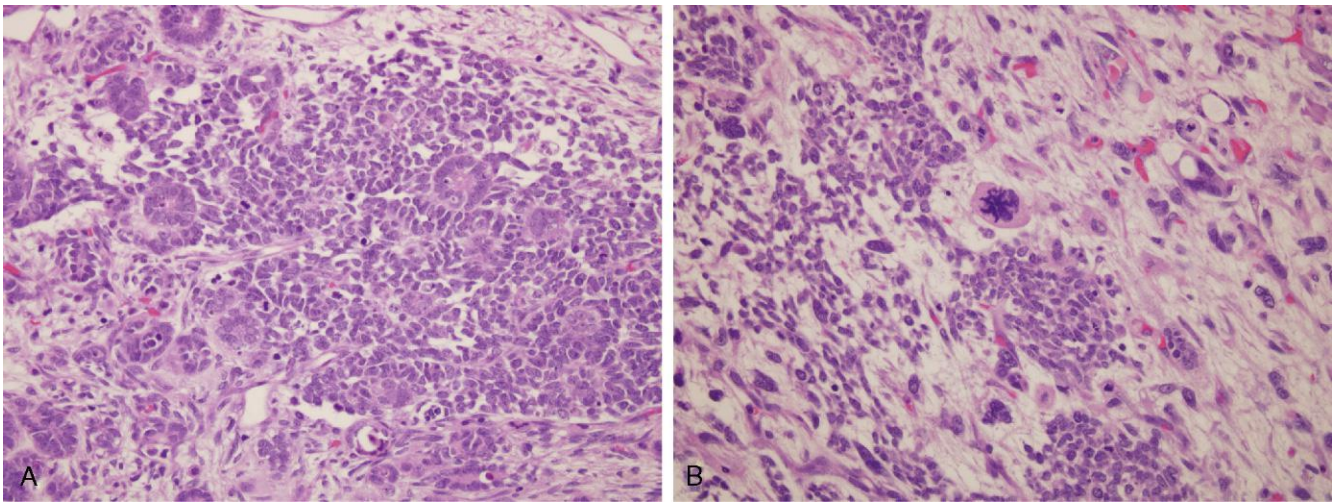


Figura 6-36 A. Se muestra un tumor de Wilms, con células azules bien compactas compatibles con el componente del blastema y túbulos primitivos entremezclados, que representan el componente epitelial. Aunque se ven muchos focos de figuras mitóticas, en este campo ninguna de ellas es atípica. **B.** En este tumor de Wilms se detectaron focos de anaplasia focal en otras áreas, caracterizados por células con núcleos hiper cromáticos y pleomorfos con mitosis anómalas.

síndrome con tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental.

- El síndrome con tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitales y retraso mental y el síndrome de Denys-Drash se asocian a la inactivación de *WT1*, mientras que el síndrome de Beckwith-Wiedemann es secundario a anomalías de la impronta genómica en el locus *WT2* que afectan principalmente al gen *IGF2*.
- Los componentes morfológicos del tumor de Wilms consisten en elementos del blastema (células azules pequeñas y redondas), así como epiteliales y estromales.
- Los restos nefrógenos son lesiones precursoras de tumores de Wilms.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE TRASTORNOS MENDELIANOS Y COMPLEJOS

En la última década, son pocas las disciplinas en el estudio de la patología que hayan visto una oleada tan rápida tanto de «aportes» como de «demandas» comparable a la observada en el diagnóstico molecular. En la era anterior a la disponibilidad inmediata de los métodos de diagnóstico molecular, que hacían que el diagnóstico de un trastorno genético dependiera de la identificación de productos génicos anómalos (p. ej., hemoglobina mutante o metabolitos anómalos) o sus efectos clínicos, como el retraso mental (p. ej., en la FCU). El campo floreciente del diagnóstico molecular nació en la segunda mitad del siglo XX con la aplicación de procedimientos de bajo rendimiento, como la realización del cariotipo convencional para el reconocimiento de los trastornos citogenéticos (p. ej., síndrome de Down), y métodos basados en el ADN, como la inmunotransferencia Southern para el diagnóstico de la enfermedad de Huntington. Desde entonces, varios factores han permitido la rápida expansión de estos procedimientos, desde un terreno que rayaba lo esotérico a una presencia prácticamente universal en los laboratorios de anatomía patológica tanto investigadores como comerciales (se calcula que, actualmente, el «mercado mundial» tiene un tamaño de decenas de miles de millones de dólares). Estos factores han

sido: 1) la secuenciación del genoma humano y el depósito de los resultados en bases de datos de acceso público; 2) la disponibilidad de muchas pruebas comerciales estandarizadas de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) listas para usar y adaptadas a las necesidades del cliente para identificar trastornos genéticos específicos; 3) la disponibilidad de micromatrices de alta resolución («microchips de ADN») que permiten analizar tanto al ADN como al ARN en una escala pangenómica, utilizando una plataforma simple, y, por último, 4) la aparición de tecnologías de secuenciación automatizadas y de un rendimiento extremadamente alto, de última generación («NextGen»). Los dos últimos avances citados han sido especialmente útiles en el contexto de nuevas investigaciones para aclarar la base genética de los trastornos tanto mendelianos como complejos. Aunque queda fuera del ámbito de esta obra ofrecer una descripción detallada del diagnóstico molecular, en los párrafos siguientes se resaltan algunos de los abordajes mejor conocidos, con la salvedad importante de que, sea cual sea la técnica utilizada, la aberración genética que se está investigando puede estar en la línea germinal (es decir, presente en todas y cada una de las células de la persona afectada, como la mutación de *CFTR* en un paciente con FQ) o en células somáticas (es decir, se limita a tipos de tejidos o lesiones específicas, como la amplificación *NMYC* en las células del neuroblastoma). Esta consideración determinará la naturaleza de la muestra (p. ej., linfocitos de sangre periférica [LSP], saliva o tejido tumoral) necesaria para el procedimiento.

Diagnóstico molecular de las anomalías del número de copias

Como ya hemos comentado en este capítulo, hay varias enfermedades que pueden aparecer como consecuencia de las anomalías del número de copias, en todo el cromosoma (trisomía 21), en segmentos cromosómicos (síndrome de delección 22q11) o como delecciones *intragénicas* submicroscópicas (síndrome WAGR). El análisis del cariotipo en los cromosomas mediante las bandas G sigue siendo el procedimiento clásico para identificar variaciones en el cromosoma. Sin embargo, como cabría esperar, la resolución con esta técnica es bastante baja. Para identificar alteraciones subcromosómicas se ha extendido el uso de otros métodos centrados en el análisis de regiones cromosómicas mediante FISH y en procedimientos pangenómicos como la hibridación genómica comparativa (HGC).

Hibridación *in situ* fluorescente (FISH)

La técnica de FISH utiliza sondas de ADN que reconocen secuencias específicas de regiones cromosómicas de un tamaño superior a 100 kilobases (kb), lo que define el límite de resolución de esta técnica para identificar cambios cromosómicos. Estas sondas se marcan con colorantes fluorescentes y se aplican a extensiones en metafase o núcleos en interfase. La sonda se une a su secuencia complementaria en el cromosoma y, de esta manera, marca la región cromosómica específica que puede ser visualizada mediante microscopía de fluorescencia. La capacidad de la FISH de sortear la necesidad de células en división es de gran valía cuando se requiere un diagnóstico rápido (p. ej., en un bebé gravemente enfermo en el que se sospecha un trastorno genético subyacente). Este análisis puede realizarse en muestras prenatales (p. ej., células obtenidas por amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o sangre de cordón umbilical), con LSP e incluso con cortes de tejido de archivo. La FISH se ha empleado para la detección de una serie de anomalías cromosómicas (aneuploidías) (fig. 6-37, A); para la demostración de microdeleciones sutiles (fig. 6-37, B) o para translocaciones complejas no detectables por las técnicas habituales de realización del cariotipo; para el análisis de amplificación génica (p. ej., amplificación *NMYC* en neuroblastomas), y para el cartografiado de genes de interés por su localización cromosómica.

Hibridación genómica basada en matrices

A partir de lo descrito antes, parece claro que la FISH precisa un conocimiento previo de una o de algunas regiones cromosómicas específicas de las que se sospecha que están alteradas en la muestra-problema. Sin embargo, las anomalías cromosómicas también pueden detectarse sin que previamente se sepa qué aberración puede haber mediante el uso de una estrategia global conocida como HGC basada en matrices. En la HGC, el ADN problema y un ADN de referencia (normal) son marcados con dos colorantes fluorescentes diferentes (con mayor frecuencia, Cy5 y Cy3, con fluorescencia roja y verde, respectivamente). A continuación,

las muestras que se han marcado de forma diferenciada se hibridan con una serie de segmentos de ADN genómico «moteado» sobre una matriz sólida, normalmente un portaobjetos de vidrio (fig. 6-38, A). Esos segmentos de ADN son representaciones del genoma humano a intervalos regulares, y en ellas están incluidos los 22 autosomas y los cromosomas sexuales (v. fig. 6-38, A). Las amplificaciones y deleciones que haya en la muestra en estudio producen un aumento o una disminución de la señal en relación con el ADN normal que se puede detectar hasta una resolución de 10 kb (fig. 6-38, B). Las generaciones más modernas de micromatrices que utilizan SNP (v. a continuación) proporcionan una resolución aún mayor (con más de 1 millón de SNP del genoma humano en una sola micromatriz). Actualmente, se utilizan para identificar anomalías del número de copias en diversas enfermedades, desde el cáncer al autismo.

Detección directa de las mutaciones del ADN mediante análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)

En la actualidad, la RCP, que implica la amplificación exponencial del ADN, se emplea ampliamente para el diagnóstico molecular. Si se utiliza como sustrato el ARN, primero se realiza una transcripción inversa (RT, del inglés *reverse transcription*) para obtener ADNc y, posteriormente, amplificarlo por RCP. Este método que implica la RT con frecuencia se abrevia como RT-RCP. Un requisito previo para la detección directa es que se debe conocer la secuencia de un gen normal. Para identificar el gen mutado, se designan dos cebadores (*primers*) que se unen a los extremos 3' y 5' de la secuencia normal. Utilizando polimerasas adecuadas de ADN y termociclado, el ADN diana se amplifica en gran cantidad y produce millones de copias de la secuencia de ADN entre las dos localizaciones de los cebadores. La identificación ulterior de una secuencia anómala puede realizarse por diversas vías:

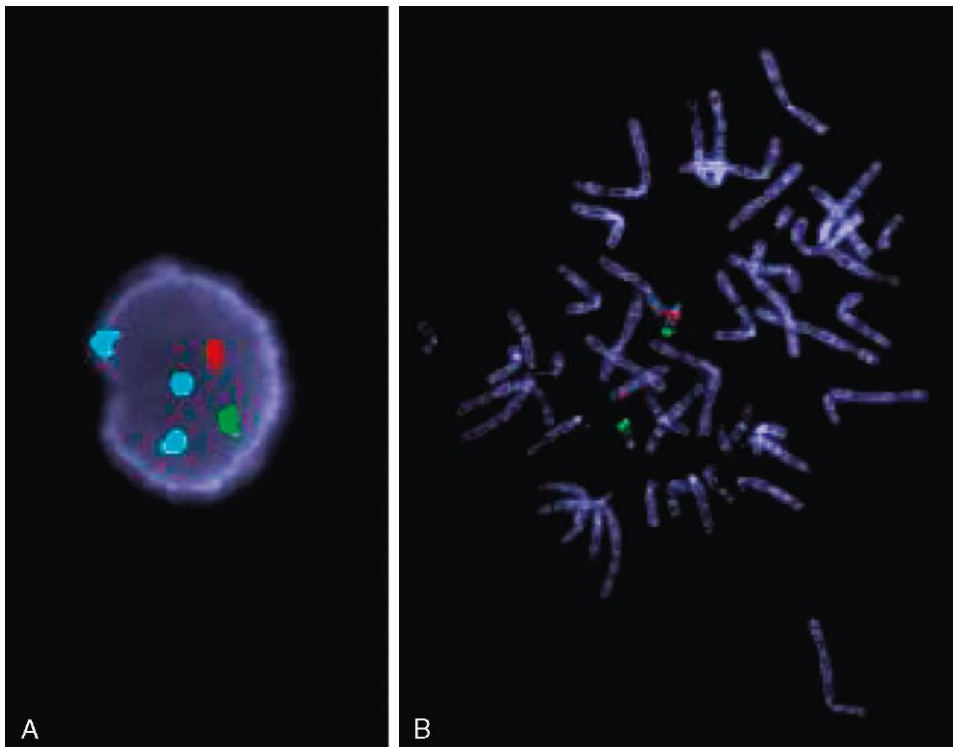


Figura 6-37 Hibridación *in situ* fluorescente (FISH). **A.** Núcleo en interfase de un varón con sospecha de trisomía 18. Se han utilizado tres sondas fluorescentes distintas en el «cóctel de FISH»; la sonda verde hibrida con el centrómero del cromosoma X (una copia), la sonda roja con el centrómero del cromosoma Y (una copia) y la sonda azul (azul) con el centrómero del cromosoma 18 (tres copias). **B.** Extensión de una metafase en la que se ha utilizado dos sondas fluorescentes, una con hibridación con la región cromosómica 22q13 (verde) y la otra con hibridación con la región cromosómica 22q11.2 (rojo). Hay dos señales 22q13. Uno de los dos cromosomas no se tiñe con la sonda para la región 22q11.2, lo que indica una microdeleción en esta región. Esta anomalía origina el síndrome de eliminación 22q11.2 (síndrome de DiGeorge).

(Por cortesía de la Dra. Nancy R. Schneider y Jeff Doolittle, Cytogenetics Laboratory, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

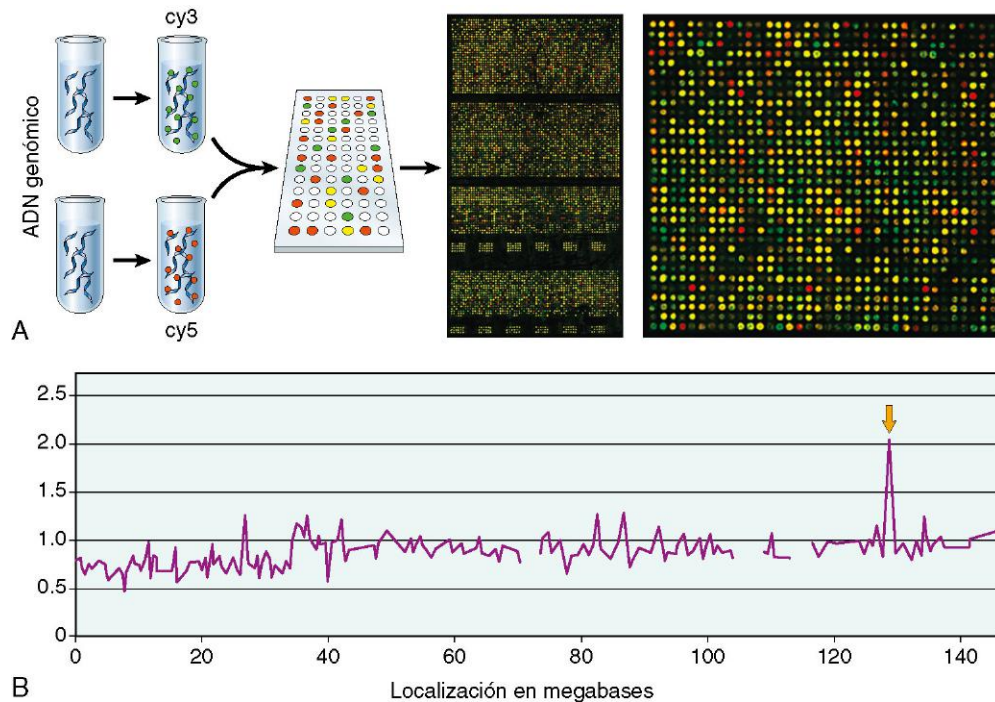


Figura 6-38 El muestreo con hibridación genómica comparativa (HGC) se realiza por hibridación del ADN «problema» marcado con fluorescencia y del ADN «control» en una placa que contiene miles de sondas que corresponden a regiones cromosómicas definidas del genoma humano. La resolución de las matrices de HGC actualmente disponibles está en torno a 10 kb. **A.** Una visión ampliada de la matriz muestra aberraciones del número de copias en la muestra problema marcada con Cy5 (rojo) e incluye regiones de amplificación (puntos con exceso de señal roja) y deleciones (puntos con exceso de señal verde); los puntos amarillos corresponden a regiones de copias normales (diploides). **B.** Las señales de hibridación son digitalizadas para producir un cariotipo virtual del genoma de la muestra «problema». En el ejemplo se muestra una matriz de HGC de una línea celular neoplásica que identifica una amplificación del brazo largo distal del cromosoma 8, correspondiente a un incremento del número de copias del oncogén MYC.

(A, tomado de Snijders AM, et al. Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. Nat Genet 29:263, Figura A de la web. Copyright 2001. Reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd.)

- Se puede secuenciar el ADN para obtener una lectura del orden de los nucleótidos y compararlo con una secuencia normal (*wild-type*) para, de esta forma, identificar las mutaciones. La mayoría de los equipos de secuenciación de ADN están automatizados y utilizan una versión basada en un colorante fluorescente de una tecnología de secuenciación que originalmente recibió el nombre de su inventor, Frederick Sanger. Más recientemente, están disponibles los «chips» génicos (micromatrices) que pueden utilizarse para secuenciar genes o porciones de genes. Pequeñas secuencias de ADN (oligonucleótidos) que son complementarias de la secuencia normal y mutaciones conocidas son «colocadas» de forma adyacente en el chip génico, y la muestra de ADN a analizar se hibrida con la muestra (fig. 6-39). Antes de hibridar la muestra, se marca con colorantes fluorescentes. Esta hibridación (y, por tanto, la señal fluorescente emitida) será más fuerte en el oligonucleótido que sea complementario a la secuencia de tipo nativo si no hay mutaciones presentes, mientras que la presencia de una mutación provocará una hibridación en el oligonucleótido mutado complementario. Los algoritmos informáticos pueden «descodificar» rápidamente la secuencia de ADN de cientos de miles de pares de bases de secuencia a partir del patrón de fluorescencia del chip e identificar las mutaciones potenciales.
- Otro enfoque para identificar mutaciones en una posición específica en el nucleótido (p. ej., una mutación en el codón 12 en el oncogén KRAS que reemplaza la glicina [GGT] por ácido aspártico [GAT]) sería añadir nucleótidos C y T marcados con fluorescencia a la mezcla de la RCP, que serán complementarios a la secuencia de tipo nativo (G) o mu-

tada (A), respectivamente. Dado que estos dos nucleótidos están marcados con diferentes fluorocromos, la fluorescencia emitida por el producto resultante de la RCP puede ser de uno u otro color en función de si la «C» o la «T» se incorporan al proceso de extensión del cebador (fig. 6-40). La ventaja de esta estrategia «de extensión específica del alelo» es que permite detectar la presencia de ADN mutado incluso en mezclas heterogéneas de células normales y anómalas (p. ej., en muestras clínicas obtenidas de pacientes en los que se sospecha una neoplasia). Se han desarrollado diversas variaciones de este tema y actualmente se utilizan para la detección de mutaciones en laboratorios de análisis y en contextos clínicos.

- En este contexto, sería negligente no mencionar las tecnologías de secuenciación de última generación («NextGen»), que se llaman así porque, actualmente, la secuenciación de Sanger mencionada antes es considerada de «primera generación». La disponibilidad de la tecnología de secuenciación NextGen puede permitir alterar radicalmente el diagnóstico molecular, gracias al mero volumen de los datos de secuenciación (más de 1 giga de pares de bases o 1.000.000.000 de pares de bases de ADN al día) con un coste relativamente económico. Todo el genoma humano tiene poco más de 3 gigabases, por lo que es cierto que se puede obtener una «secuenciación del genoma completo» varias veces en cuestión de días. Al contrario de lo que sucede con la secuenciación de Sanger, las técnicas de NextGen utilizan plataformas en las que la secuenciación de múltiples fragmentos del genoma humano (ADN o ADNc) puede obtenerse en paralelo («secuenciación masiva en paralelo»), lo que mejora significativamente su velocidad (fig. 6-41). Los

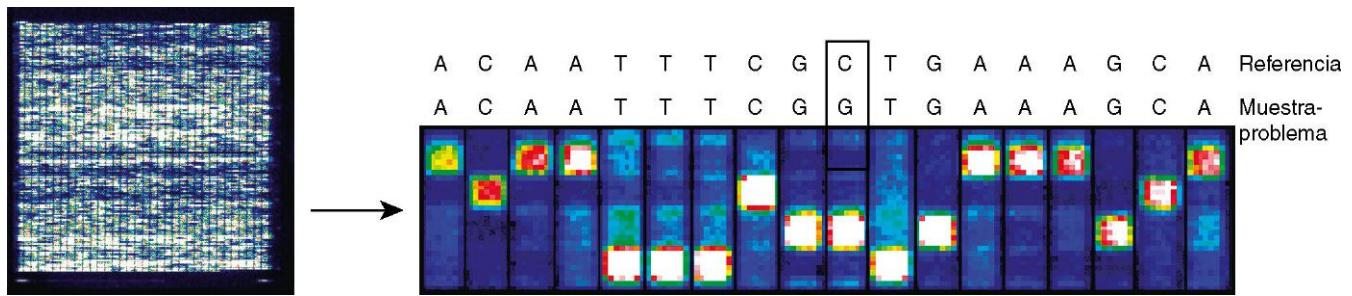


Figura 6-39 Secuenciación de ADN con micromatrices. *Panel izquierdo:* imagen de baja potencia de un «chip génico» que no es mayor que una moneda, pero permite secuenciar millones de pares de bases de ADN. Se han utilizado micromatrices de alta resolución para secuenciar organismos enteros (como virus), órganos (como mitocondrias) y cromosomas humanos enteros. *Panel derecho:* visión a mayor resolución del chip génico que ilustra los patrones de hibridación que corresponden a una banda de secuencia de ADN. Un algoritmo matemático convierte los patrones de hibridación individual a lo largo de todo el chip en datos de secuencias reales en cuestión de minutos (las tecnologías «convencionales» de secuenciación tardarían de días a semanas para este análisis). Aquí, la secuencia de arriba es la nativa de referencia (*wild-type*), mientras que la de abajo corresponde a la secuencia de la muestra-problema. Como se muestra, el algoritmo ha identificado una mutación C → G en la secuencia problema.

(Adaptado de Maitra A, Cohen Y, Gillespie SE, et al: The Human MitoChip: a high-throughput sequencing microarray for mitochondrial mutation detection. *Genome Res* 14:812, 2004.)

nucleótidos marcados con colorante fluorescente son incorporados de forma complementaria a la plantilla de las cadenas de ADN, que se inmovilizan en una fase sólida, añadiéndose un nucleótido por plantilla y por ciclo. Los ciclos se repiten hasta que se genere suficiente longitud de «lectura», cuya posición pueda localizarse de nuevo en el genoma humano mediante sofisticados métodos bioinformáticos. Actualmente, la secuenciación profunda se utiliza para obtener la secuenciación de mutaciones somáticas de algunos de los tipos tumorales más frecuentes, mientras que la secuenciación de la línea germinal ha comenzado a identificar las bases genéticas, hasta ahora desconocidas, de algunos trastornos mendelianos poco frecuentes.

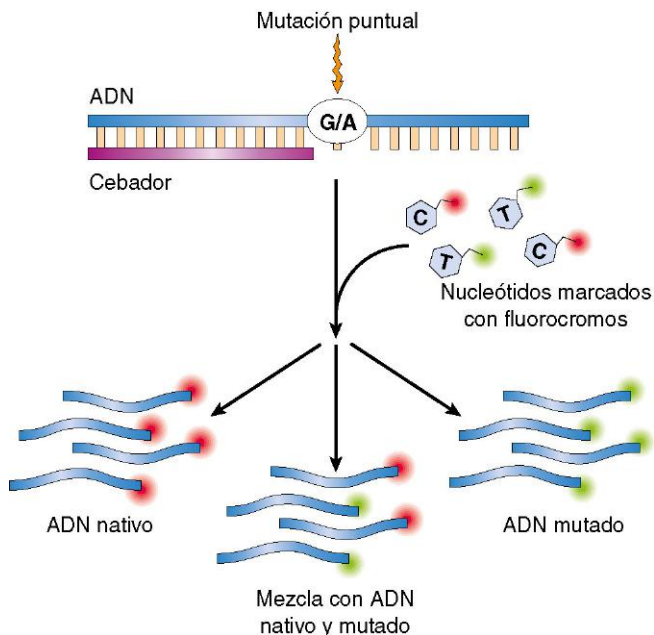


Figura 6-40 Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) específica del alelo para la detección de mutaciones en una muestra heterogénea que contiene una mezcla de ADN normal y mutado. Nucleótidos complementarios a los nucleótidos mutados y de tipo nativo (*wild-type*) en la posición de la base problema son marcados con diferentes fluorocromos, con lo que la incorporación en la RCP resultante produce señales de fluorescencia de diversa intensidad basándose en el cociente ADN mutado/ADN nativo.

Análisis de ligamiento y estudios de asociación pangenómicos

El diagnóstico directo de las mutaciones únicamente es posible si se conoce cuál es el gen responsable de un trastorno genético y su secuencia ha sido identificada. En varias enfermedades que tienen una base genética, incluidos algunos trastornos frecuentes, el diagnóstico genético directo no es posible, bien porque el gen causal no ha sido identificado o porque la enfermedad es multifactorial (poligénica) y no hay ningún gen único implicado. En estos casos, se pueden realizar dos tipos de análisis para identificar sin sesgos el gen o genes asociados a una enfermedad: el análisis de ligamiento y los estudios de asociación pangenómicos (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*). En ambos casos, deben usarse los marcadores sustitutos del genoma, también conocidos como lugares marcadores, para localizar las regiones cromosómicas de interés a partir de su ligamiento a uno o más genes posibles causantes de la enfermedad. Los locus marcadores utilizados son variaciones de las secuencias de ADN que se producen de forma natural, conocidas como *polimorfismos*. Los polimorfismos de ADN más frecuentes —SNP— se producen con una frecuencia de aproximadamente un nucleótido por cada 1.000 pares de bases de extensión, por todo el genoma (p. ej., en los exones e intrones y en las secuencias reguladoras). Los SNP sirven como marcas físicas dentro del genoma y como marcadores genéticos cuya transmisión puede seguirse de padres a hijos.

Dos avances tecnológicos han permitido aplicar el estudio de los SNP a la «caza de genes» de alto rendimiento: *en primer lugar*, tenemos la terminación del denominado proyecto HapMap, que ha aportado los patrones del *desequilibrio de ligamiento* en los tres grupos raciales y étnicos más importantes, en función del cartografiado pangenómico de SNP. Ahora, el genoma humano completo puede dividirse en bloques conocidos como «haplotipos», que contienen una cantidad variable de SNP contiguos en el mismo cromosoma que se encuentran en *desequilibrio de ligamiento* y, por tanto, se heredan juntos como grupo. En consecuencia, en lugar de analizar cada SNP aislado en el genoma humano, es posible obtener información comparable sobre el ADN compartido estudiando, sencillamente, los haplotipos compartidos usando un número sencillo o pequeño de SNP que «marcan» o identifican un haplotipo específico. *En segundo lugar*, actualmente se puede obtener simultáneamente el genotipo de cientos de miles a un millón de SNP, de una forma

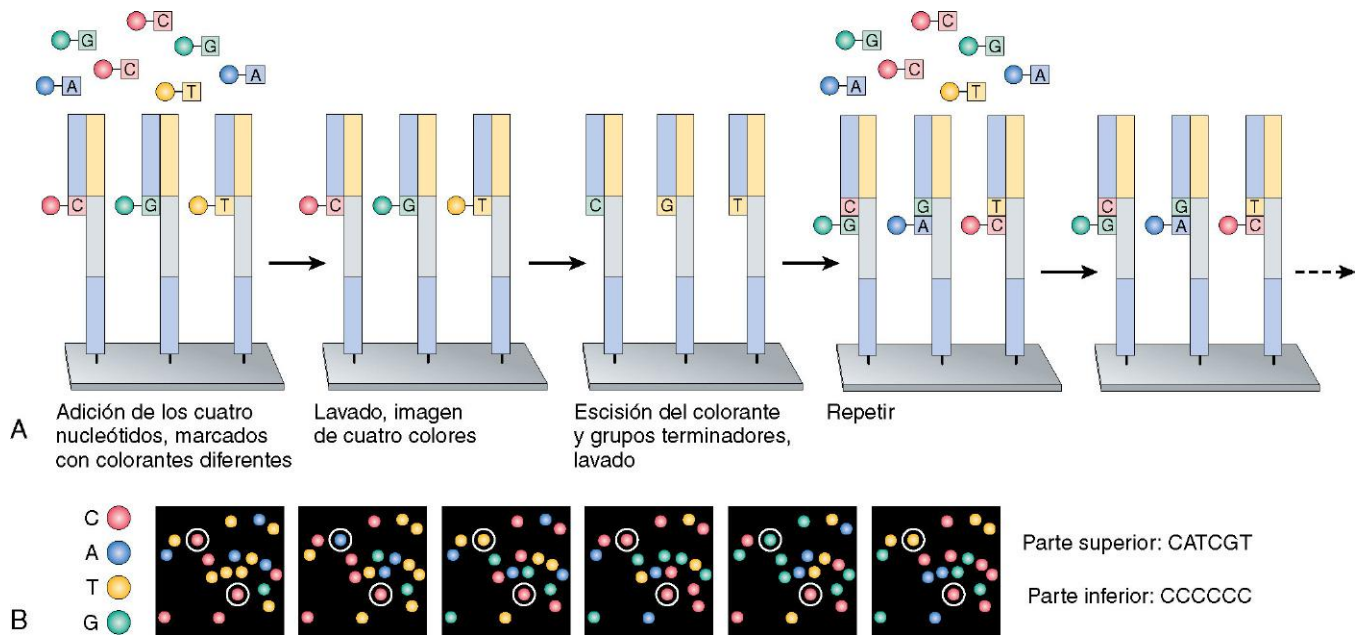


Figura 6-41 Principio de secuenciación de última generación. Actualmente, hay varias alternativas técnicas para la secuenciación «NextGen» y se muestra una de las plataformas más utilizadas. **A.** Se inmovilizan fragmentos cortos del ADN genómico («plantilla») de entre 100 y 500 pares de base de longitud sobre una plataforma de fase sólida con un portaobjetos de vidrio, utilizando cebadores de captura universales, complementarios a los adaptadores que se han añadido previamente a los extremos de los fragmentos de la plantilla. La adición de nucleótidos complementarios marcados con fluorescencia, uno por plantilla de ADN por ciclo, se produce de forma «paralela masiva», de modo que se inmovilizan millones de plantillas en la fase sólida al mismo tiempo. Una cámara fotográfica con cuatro colores captura la fluorescencia que se produce en la posición de cada plantilla (que correspondería al nucleótido específico incorporado), después de lo cual el colorante fluorescente se escinde y es eliminado por lavado, y el ciclo se repite de nuevo por completo. **B.** Las imágenes se descifran utilizando potentes programas informáticos con los que se crean las secuencias complementarias a la plantilla de ADN al final de cada «serie». A continuación, esas secuencias se representan de nuevo en relación con la secuencia genómica de referencia para identificar las alteraciones.

(Reproducido con autorización a partir de Metzker M: Sequencing technologies—the next generation. Nat Rev Genet. 11:31–46, 2010, © Nature Publishing Group.)

verdaderamente rentable, utilizando la tecnología de micromatrices de SNP de alta densidad.

- El análisis de ligamiento evalúa lugares de un marcador compartido (es decir, SNP) en los miembros de una familia que presentan la enfermedad o el rasgo de interés, con la suposición de que el SNP en desequilibrio de ligamiento con el alelo de la enfermedad se transmite a través de la descendencia. Con el tiempo, es posible definir un «haplotipo de enfermedad» basado en un panel de SNP, ya que todos se segregan juntos con el posible alelo de la enfermedad. Finalmente, el análisis de ligamiento facilita la localización y la clonación del alelo de la enfermedad. El análisis de ligamiento es más útil en trastornos mendelianos que están relacionados con un gen que tiene efectos profundos y penetrancia alta.
- En la actualidad sabemos que algunas de las enfermedades más frecuentes en el ser humano, como la hipertensión, la diabetes, los trastornos mentales y el asma, tienen una base poligénica en la que varios lugares genéticos contribuyen con efectos pequeños e independientes, dando lugar al fenotipo de la enfermedad. El análisis de ligamiento convencional carece de potencia estadística para detectar variantes genéticas de este tipo. En los GWAS se revisa todo el genoma en cohortes de gran tamaño de pacientes con y sin una enfermedad determinada (y con las familias) en busca de SNP variantes que están sobrerrepresentados en personas que sí presentan el trastorno en estudio. De esta forma, se identifican regiones del genoma que contienen uno o varios genes variantes que confieren la susceptibilidad a la enfermedad. La variante causante dentro de la región se identifica de forma provisional utilizando un «gen candidato» que se selecciona a partir de su nivel de asociación con la enfermedad y de la posible relación

entre su función biológica y la entidad en estudio. Además de las enfermedades poligénicas, el empleo de GWAS también ha permitido identificar los locus genéticos que modulan los rasgos cuantitativos más frecuentes en el ser humano, como el peso, la masa corporal, el color del pelo y de los ojos, y la densidad ósea.

Indicaciones para el análisis genético

En la descripción previa se han incluido algunas de las técnicas disponibles actualmente para el diagnóstico de las enfermedades genéticas. Para utilizarlas de forma juiciosa, es importante identificar qué individuos requieren someterse a un estudio genético. En general, estos pueden dividirse en análisis prenatales y posnatales, y comprenden técnicas citogenéticas convencionales, FISH, diagnósticos moleculares o una combinación de estos métodos.

El análisis genético prenatal debe ofrecerse a todos los pacientes con riesgo de tener anomalías citogenéticas en su descendencia. Puede realizarse en células obtenidas por amniocentesis, en o material de biopsia de vellosidades coriales o con sangre de cordón umbilical. Algunas indicaciones importantes son las siguientes:

- Edad materna avanzada (mayor de 34 años), asociada a un riesgo mayor de trisomías
- Estado de portador confirmado de una translocación recíproca equilibrada, una translocación robertsoniana o una inversión (en estos casos, los gametos pueden estar desequilibrados, por tanto, la descendencia podría correr riesgo de presentar trastornos cromosómicos)

- Anomalía cromosómica que afecta a un hijo anterior
- Determinación del sexo del feto cuando el paciente o su pareja son portadores confirmados de un trastorno genético ligado al cromosoma X

El *análisis genético posnatal* habitualmente se realiza en LSP. Sus indicaciones son las siguientes:

- Varias anomalías congénitas
- Retraso mental y/o del desarrollo no explicados
- Sospecha de aneuploidía (p. ej., características de un síndrome de Down)
- Sospecha de desequilibrio autosómico (p. ej., síndrome de Prader-Willi)
- Sospecha de anomalía de cromosomas sexuales (p. ej., síndrome de Turner)
- Sospecha de síndrome del cromosoma X frágil
- Infertilidad (para descartar una anomalía cromosómica)
- Varios abortos espontáneos (para descartar que los padres sean portadores de una translocación equilibrada; se debería evaluar a ambos miembros de la pareja)

En el contexto de estas y otras aplicaciones clínicas, una cuestión importante es que actualmente vivimos una era espectacular de la denominada medicina genómica. En los próximos años se podrá predecir cómo los avances en el conocimiento de las bases genéticas de la enfermedad humana afectarán a su diagnóstico, a su prevención y a su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Bassell GJ, Warren ST: Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron* 60:201, 2008. [Actualización de la patogenia molecular del síndrome del cromosoma X frágil, en particular en lo que respecta a las consecuencias de la pérdida de función de la proteína FMRP.]
- Bojesen A, Gravholt CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Prac Urol* 4:192, 2007. [Revisión orientada clínicamente de esta entidad.]
- Butler MG: Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J Assist Reprod Genet* 26:477, 2009. [Excelente y sucinta visión general de las bases genéticas de los trastornos de la impronta genómica, incluidos los dos analizados en el presente capítulo.]
- Collaco JM, Cutting GR: Update on gene modifiers in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 14:559, 2008. [Revisión, a cargo de uno de los grandes expertos a escala mundial en fibrosis quística, del papel de los modificadores genéticos y del gen CFTR, que influye en el fenotipo.]
- Croce CM: Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. *Nat Rev Genet* 10:704, 2009. [Completa revisión realizada por uno de los pioneros que descubrió el primer ejemplo de desregulación del mi-ARN en el cáncer humano.]
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 153:S4-S14, 2008. [Excelente declaración de consenso a cargo de un grupo de expertos que aborda las diversas manifestaciones de la fibrosis quística y sus correlaciones genotipo-fenotipo.]
- Feinberg AP: Epigenetics at the epicenter of modern medicine. *JAMA* 299:1345, 2008. [Destacada revisión a cargo de un experto de escala mundial en el campo de la impronta genómica, que analiza el papel de las anomalías epigénicas en la patogenia del cáncer y de otras enfermedades que afectan al ser humano.]
- Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M: Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. *Nature* 475:324, 2011. [Excelente revisión del plegamiento anómalo de las proteínas y del tratamiento adyuvante.]
- Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O: Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 29:1566, 2010.
- Judge DP, Dietz HC: Therapy of Marfan syndrome. *Annu Rev Med* 59:43, 2008. [Notable revisión, obra de uno de los más destacados expertos en la patogenia del síndrome de Marfan, centrada en dianas susceptibles de ser tratadas con fármacos que están en fase de evaluación clínica, sobre todo para la prevención de las complicaciones cardíacas y aórticas.]
- Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 361:795, 2009. [Sucinta revisión sobre el SMSL realizada por el grupo que describió algunos de los hallazgos neuropatológicos y de las anomalías de los neurotransmisores propios de este síndrome.]
- Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 370:1443, 2007. [Notable revisión de los síndromes de microdelección en 22q11.2, incluidos características clínicas, diagnóstico y tratamiento.]
- Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, Chia KS: The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J Hum Genet* 55:195, 2010. [Seguimiento de 5 años de duración sobre los GWAS y sobre cómo han influido en nuestro conocimiento de los síndromes complejos.]
- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ: Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 32:70, 2008. [Excelente revisión de los actuales conocimientos sobre la patogenia molecular de la ECN y las líneas maestras de su prevención.]
- Loscalzo ML: Turner syndrome. *Pediatr Rev* 29:219, 2008. [Notable revisión que aborda tanto las bases genéticas como los aspectos clínicos del síndrome de Turner.]
- Metzker M: Sequencing technologies—the next generation. *Nat Rev Genet* 11:31, 2010. [Actualización de las plataformas de secuenciación de próxima generación disponibles actualmente y de sus aplicaciones.]
- Patterson D: Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet* 126:195, 2009. [Análisis en profundidad de la patogenia molecular del síndrome de Down.]
- Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, et al: Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics* 123:1191, 2009. [Excelente análisis de este tipo de enfermedades raras, con particular atención a las que se presentan en el período neonatal.]
- Sweetser DA, Grabowski EF: Pediatric malignancies: retinoblastoma and Wilms tumor. In Chung DC, Haber DA, editors: *Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook from the Massachusetts General Hospital*, New York, 2010, Springer, pp 163-180. [Excelente capítulo que resume las características clínicas, la patogenia molecular y el tratamiento de estos dos tumores sólidos de la infancia.]
- Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al: The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 452:872, 2008. [Informe de referencia que describe la primera secuenciación completa del genoma humano — del codescubridor de la doble hélice de ADN, el premio Nobel James D. Watson, utilizando secuenciación de última generación —.]
- Winter J, Jung S, Keller S, et al: Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 11:228, 2009. [Destacada revisión del modo en el que es sintetizado y procesado el mi-ARN y de los nuevos conocimientos sobre la manera en la que este proceso es regulado — ¡no apta para cardíacos! —.]

Enfermedades medioambientales y nutricionales

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Efectos en la salud del cambio climático	269	Lesiones por fármacos y drogas	282	Lesiones producidas por radiaciones ionizantes	289
Toxicidad de agentes químicos y físicos	271	Lesiones por fármacos (reacciones adversas a los medicamentos)	282	Enfermedades nutricionales	293
Contaminación ambiental	272	Lesiones por tóxicos no terapéuticos (abuso de drogas)	284	Desnutrición	293
Contaminación atmosférica	272	Lesiones por agentes físicos	287	Desnutrición proteocalórica	294
Metales como contaminantes ambientales	274	Traumatismo mecánico	287	Anorexia nerviosa y bulimia	295
Exposición industrial y en agricultura	276	Lesión térmica	288	Deficiencias vitamínicas	296
Efectos del tabaco	277	Lesión eléctrica	289	Obesidad	302
Efectos del alcohol	280			Dieta y enfermedades sistémicas	306
				Dieta y cáncer	306

Muchas enfermedades se deben a la influencia de factores ambientales o se ven modificadas por su presencia. En general, el término *ambiental* comprende los distintos entornos en los que habita y trabaja el ser humano, dentro y fuera de su casa y en el lugar de trabajo. En cada uno de ellos, el aire que respiran las personas, los alimentos y el agua que consumen, y los agentes tóxicos a los que están expuestos son determinantes mayores de la salud. Otros factores ambientales están relacionados con el individuo («entorno personal») y entre ellos se encuentran el tabaquismo, la ingestión de alcohol, el consumo de fármacos y de drogas «socialmente aceptadas», la dieta, etc. Los factores del entorno personal tienen, en general, un efecto mayor en la salud del ser humano que los del medioambiente, pero las nuevas amenazas derivadas del calentamiento global (descritas más adelante) pueden cambiar esta ecuación.

El término *enfermedades medioambientales* hace referencia a los trastornos causados por la exposición a agentes físicos y químicos en el medioambiente, en el lugar de trabajo y en el ámbito personal (incluidas las enfermedades nutricionales). Las enfermedades medioambientales son muy frecuentes. La International Labor Organization ha estimado que las lesiones y las enfermedades laborales provocan en el mundo 1.100.000 muertes al año —es decir, más que las debidas a accidentes de tráfico y guerras en conjunto—. La mayor parte de estos problemas relacionados con el trabajo son más enfermedades que accidentes. La carga de enfermedad en la población general debida a las exposiciones no laborales a agentes tóxicos es mucho más difícil de estimar, sobre todo a causa de la diversidad de agentes y a las dificultades existentes para medir la dosis y la duración de las exposiciones. Sean cuales sean las cifras exactas, las enfermedades medioambientales son causas principales de incapacidad y sufrimiento, además de representar una gran carga económica, sobre todo en los países subdesarrollados.

Las enfermedades medioambientales son consideradas a menudo consecuencia de desastres importantes, como la contaminación por metilmercurio de la bahía japonesa de Minamata en los años sesenta, el escape de gas metilisocianato en Bhopal

(India) en 1984, el accidente nuclear de Chernóbil en 1986 y la contaminación intencionada del metro de Tokio con el pesticida organofosforado sarín en 1995. Por fortuna, se trata de episodios tan insólitos como poco frecuentes. Menos espectaculares, pero mucho más habituales, son las enfermedades y lesiones derivadas de la exposición crónica a concentraciones relativamente bajas de algunos contaminantes. En EE. UU., algunos organismos establecen concentraciones permisibles de exposición a agentes nocivos ambientales conocidos (p. ej., una concentración máxima de monóxido de carbono [CO] en el aire que no es dañina o un nivel de exposición a radiaciones que no es nocivo, o que es «inocuo»). Sin embargo, hay una serie de factores, como las interacciones complejas que se establecen entre los contaminantes y que provocan efectos multiplicadores, así como la edad, la predisposición genética y las distintas sensibilidades de los tejidos de las personas expuestas, que colaboran y explican una amplia variación en la sensibilidad de cada persona. No obstante, estos niveles «inocuos» son útiles para los estudios comparativos de los efectos de los agentes nocivos entre varias poblaciones y para calcular el riesgo de enfermedad en caso de exposiciones intensas. A partir de esta breve visión general sobre la naturaleza y la magnitud del problema, pasamos a considerar los mecanismos de toxicidad y algunos de los peligros ambientales más importantes.

EFFECTOS EN LA SALUD DEL CAMBIO CLIMÁTICO

Las mediciones de la temperatura demuestran que la Tierra se ha calentado a un ritmo creciente en los últimos 50 años, quizá a una velocidad mayor que en ningún otro período de los 1.000 años anteriores. Desde 1960 la temperatura media global ha aumentado en 0,6 °C; el mayor incremento se ha detectado en la zona del planeta comprendida entre 40 °N y 70 °N. Esos cambios se han acompañado de la pérdida rápida de hielo de glaciares y del mar, lo que ha llevado a predecir que los glaciares del Glacier

National Park de Montana y el monte Kilimanjaro en Kenia desaparecerán en el año 2025, así como que el deshielo del océano Ártico se completará en un verano no más tarde del año 2040.

Aunque los políticos hacen objeciones al respecto, entre los científicos se acepta, en general, que el cambio climático es consecuencia de la acción del ser humano, al menos en parte. La causa es el aumento de la concentración de gases de efecto invernadero en la atmósfera, en particular del dióxido de carbono (CO_2), liberado por la combustión de los combustibles fósiles (fig. 7-1, A), así como del ozono (un importante contaminante atmosférico, descrito más adelante) y del metano. Esos gases, junto con el vapor de agua, producen el denominado efecto invernadero al absorber la energía irradiada desde la superficie de la Tierra, que, de otro modo, se perdería en el espacio. La concentración anual media de CO_2 atmosférico (en torno a 387 ppm) en 2009 fue mayor que en ningún otro momento en los últimos cerca de 650.000 años y se espera que, si no se producen cambios en el comportamiento

humano, llegue a aumentar a entre 500 y 1.200 ppm al final de este siglo —unas concentraciones que no se han experimentado durante decenas de millones de años—. Este incremento se debe no solo al aumento de la producción de CO_2 sino también a la deforestación y al consiguiente descenso de la fijación del carbono por las plantas. En función del modelo informático que se utilice, se prevé que el aumento de las concentraciones de los gases con efecto invernadero cause un incremento de la temperatura global de 2-5 °C hacia el año 2100 (fig. 7-1, B). Parte de la incertidumbre sobre el alcance del aumento de la temperatura deriva de aspectos como el grado en que los bucles de retroalimentación positiva exacerben los factores que dirigen el proceso. Ejemplo de estos bucles de autorrefuerzo son el aumento de la absorción del calor debido a la pérdida del hielo y de la nieve reflectantes, el incremento del vapor de agua debido a la mayor evaporación de ríos, lagos y océanos, la gran emisión de CO_2 y metano desde la materia orgánica contenida en el «permafrost» del ártico en descongelación y de los hidratos del metano submarino, y el descenso del secuestro de CO_2 en los océanos, como consecuencia de la reducción del crecimiento de microorganismos, como las diatomeas, que actúan como sumideros de carbono.

Las consecuencias del cambio climático para la salud dependerán de su alcance y rapidez, de la intensidad de las consecuencias que se produzcan y de la capacidad del ser humano para mitigar los efectos nocivos. Sin embargo, incluso en la mejor situación posible, se espera que el cambio climático tenga un efecto negativo grave en la salud de las personas, al aumentar la incidencia de varias enfermedades, como:

- Enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias, ya que todas ellas se reagudizan por las oleadas de calor y la contaminación atmosférica.
- Gastroenteritis, cólera y otras enfermedades infecciosas transmitidas por el agua y los alimentos, como consecuencia de la contaminación secundaria a las inundaciones y a la interrupción de los suministros de agua limpia, así como al tratamiento de las aguas residuales, después de lluvias intensas y otros desastres naturales
- Enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, como el paludismo y el dengue, debido a los cambios que se producen en el número de vectores y en su distribución geográfica en relación con el aumento de las temperaturas, la pérdida de las cosechas y una variación más extrema del clima (p. ej., fenómenos de El Niño más frecuentes e intensos)
- Desnutrición, causada por las modificaciones del clima local, que alteran la producción de las cosechas. Cabe esperar que todos esos cambios sean más graves en áreas tropicales, en las que las temperaturas medias podrían estar ya cerca de los niveles de tolerancia de la cosecha o incluso por encima; se calcula que en el año 2080 la productividad agrícola puede haber disminuido entre el 10 y el 25% en algunos países en vías de desarrollo como consecuencia del cambio climático.

Más allá de esos efectos específicos de la enfermedad, se calcula que el derretimiento del hielo glaciar, en particular en Groenlandia y en otras partes del hemisferio norte, combinado con la expansión térmica de los océanos en proceso de calentamiento, elevará el nivel del mar entre 60 y 180 cm en el año 2100. Aproximadamente el 10% de la población mundial —alrededor de 600 millones de personas— vive en áreas situadas por debajo del nivel del mar que corren el riesgo de inundarse, aunque la elevación del nivel del mar se sitúe en el extremo inferior de esos cálculos. El desplazamiento resultante de las personas alterará las vidas y el comercio, lo que creará unas condiciones que favorecerán la inestabilidad política, la guerra y la pobreza, los «vectores» de la desnutrición, la enfermedad y la muerte.

Tanto los países desarrollados como los países en vías de desarrollo sufrirán las consecuencias del cambio climático, pero la carga

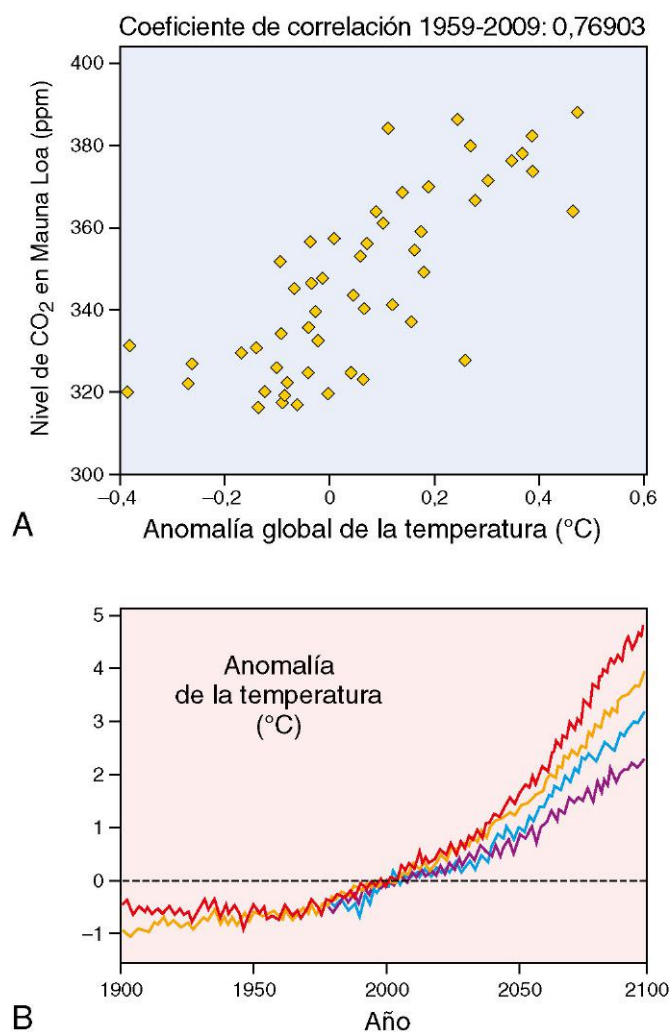


Figura 7-1 Cambio climático, pasado y futuro. **A.** Correlación de las concentraciones de CO_2 medidas en el Mauna Loa Observatory de Hawái, con las tendencias medias globales de la temperatura en los últimos 50 años. La «temperatura global» en un año dado se dedujo en el Hadley Center (Reino Unido) a partir de las mediciones obtenidas en más de 3.000 estaciones climáticas situadas por todo el mundo. **B.** Predicciones del incremento de la temperatura en el siglo XXI. Mediante varios modelos informáticos se trazan los aumentos esperados de las temperaturas globales de 2-5 °C en el año 2100.

(A, por cortesía del Dr. Richard Aster, Department of Earth and Environmental Science, New Mexico Institute of Mining and Technology, Socorro, New Mexico.)

será mayor para los segundos, que hasta la fecha son, además, los menos responsables del incremento del efecto invernadero. Sin embargo, este panorama está cambiando con rapidez, debido al crecimiento económico de la India y de China, que recientemente han superado a EE. UU. como primeros productores de CO₂ a escala mundial. El reto más urgente implica el desarrollo de recursos de energías renovables que frenen la producción de gases con efecto invernadero. Sin una acción inmediata, el cambio climático se convertirá en una causa global preeminente de enfermedad medioambiental a partir del siglo XXI.

TOXICIDAD DE AGENTES QUÍMICOS Y FÍSICOS

La *toxicología* se define como la ciencia de los venenos; estudia la distribución, los efectos y los mecanismos de acción de los agentes tóxicos. En sentido amplio, también incluye el estudio de los efectos de agentes físicos como las radiaciones y el calor. Cada año se producen en EE. UU. en torno a 1.800 millones de kilogramos de productos químicos, de los que 33 millones corresponden a carcinógenos conocidos. No obstante, en general, sabemos poco sobre los posibles efectos de los productos químicos sobre la salud. De los cerca de 100.000 productos químicos que se utilizan en EE. UU., menos del 1% han sido estudiados experimentalmente en relación con sus efectos en la salud. En Europa se emplean menos de la mitad de productos químicos usados en EE. UU., pero muchos de ellos se liberan al medioambiente como productos industriales o son desechados como residuos del ser humano y de los animales.

A continuación, revisaremos algunos conceptos básicos sobre la toxicidad de algunos productos químicos y sustancias exógenas.

- La *definición de un veneno* no es directa, sino que se trata de un concepto más bien cuantitativo y que depende estrictamente de la *dosis*. Si se tiene en cuenta la proliferación de fármacos con efectos potencialmente nocivos, es incluso más válida en la actualidad la cita de Paracelso en el siglo XVI: «Todas las sustancias son venenos; solo la dosis precisa diferencia un veneno de un remedio».
- Las sustancias químicas exógenas, conocidas comúnmente como *agentes xenobióticos*, pueden ser absorbidas por el organismo mediante inhalación, ingestión y contacto cutáneo (fig. 7-2).
- Las sustancias químicas son excretadas por la orina o las heces, o bien son eliminadas por el aire espirado; de otro modo, se acumulan en los huesos, la grasa, el cerebro y otros tejidos.
- Las sustancias químicas actúan unas veces en el lugar de entrada y otras son transportadas a otras localizaciones. Algunos agentes no se modifican al entrar en el organismo, pero la mayor parte de los disolventes y fármacos son metabolizados hasta formar productos hidrosolubles (*desintoxicación*) o bien son *activados hasta formar metabolitos tóxicos*.
- La mayor parte de los disolventes y fármacos son lipófilos, lo que facilita que sean transportados en sangre por lipoproteínas y que sean capaces de penetrar a través de los componentes lipídicos de las membranas celulares.
- Las reacciones que metabolizan los agentes xenobióticos hasta convertirlos en productos atóxicos o que los activan para producir compuestos tóxicos son dos (fig. 7-3; v. también fig. 7-2). En las reacciones de *fase I*, las sustancias químicas experimentan hidrólisis, oxidación o reducción. Los productos resultantes de las reacciones de fase I a menudo son metabolizados hasta convertirse en productos hidrosolubles gracias a las reacciones de *fase II*, como glucuronidación, sulfatación, metilación y conjugación con glutatión (GSH). Los compuestos hidrosolubles son excretados muy fácilmente.

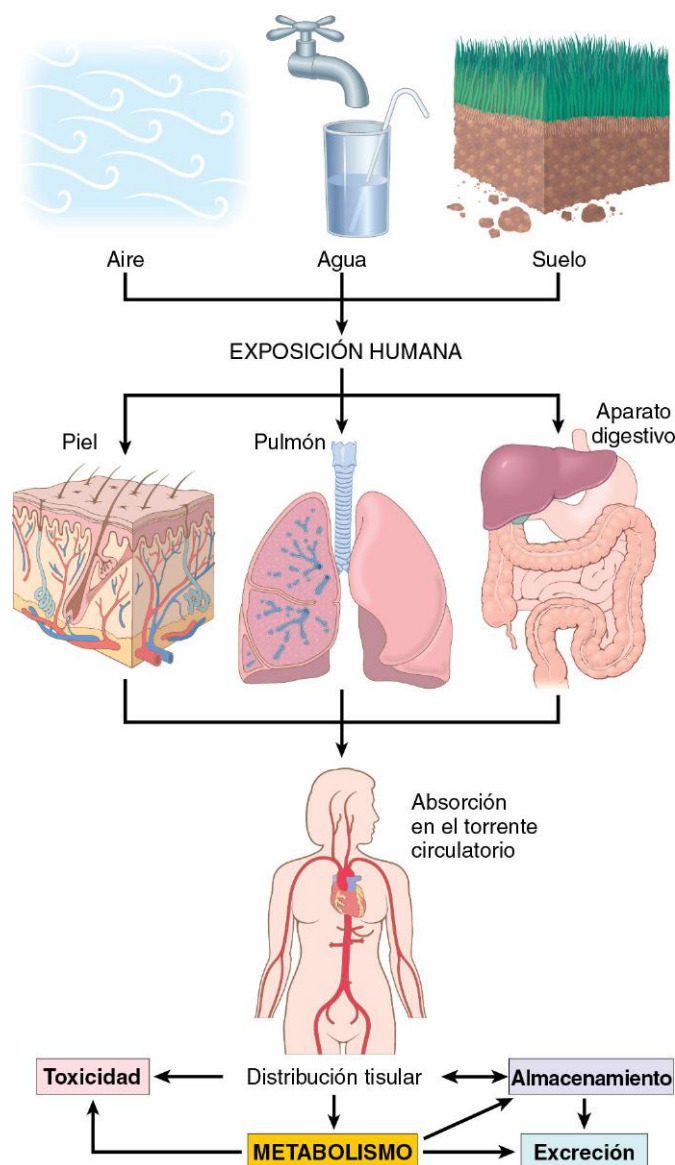


Figura 7-2 Exposición humana a contaminantes. Los contaminantes se encuentran en el aire, el agua y el suelo, y se absorben por los pulmones, el tubo digestivo y la piel. En el cuerpo pueden actuar en el lugar de absorción, pero, en general, son transportados por el torrente circulatorio hacia varios órganos, donde se almacenan o metabolizan. El metabolismo de los xenobióticos puede llevar a la formación de compuestos hidrosolubles que son excretados o a la activación del agente, creando un metabolito tóxico.

- El sistema enzimático celular más importante implicado en las reacciones de fase I es el sistema *citocromo P-450*, situado, principalmente, en el retículo endoplásmico (RE) del hígado, pero también está presente en la piel, los pulmones y la mucosa digestiva, así como en prácticamente en todos los órganos. El sistema cataliza reacciones que *desintoxican los xenobióticos* o los *activan en compuestos activos que causan lesión celular*. Ambos tipos de reacciones pueden producir, como subproducto, *especies reactivas de oxígeno (ERO)*, que pueden causar daño celular (descrito en el capítulo 1). Ejemplo de activaciones metabólicas de los productos químicos mediante el sistema P-450 son la conversión del tetracloruro de carbono al radical libre tóxico triclorometilo y la producción del metabolito que se liga al ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir del benzo[*a*]pireno (BaP), un carcinógeno presente en el humo del tabaco. El sistema citocromo P-450 también participa en el metabolismo de

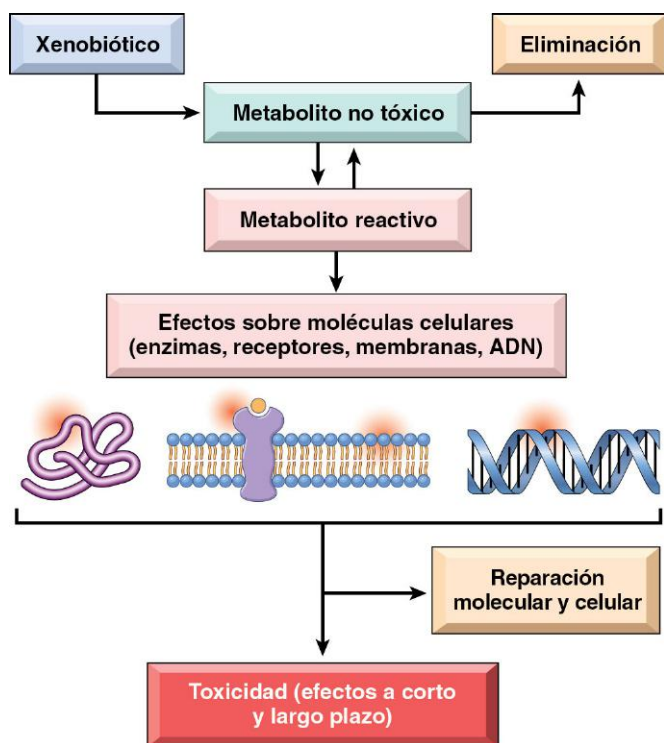


Figura 7-3 Metabolismo xenobiótico. Los xenobióticos pueden ser metabolizados a metabolitos no tóxicos y eliminados del cuerpo (desintoxicación). Sin embargo, su metabolismo también puede activar el producto químico y dar lugar a la formación de un metabolito reactivo que es tóxico para los componentes celulares. Si la reparación no es eficaz, se desarrollan efectos a corto y largo plazo.

(Modificado de Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd ed, and Fig. 1-1. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 2004.)

un gran número de fármacos utilizados en terapéutica, como el paracetamol, los barbitúricos y los anticonvulsivantes, así como en el metabolismo del alcohol (descrito más adelante).

- La actividad de las enzimas P-450 varía ampliamente en cada persona, debido tanto a la existencia de *polimorfismos* en los genes que codifican las enzimas como a las interacciones con los fármacos que son metabolizados a través del sistema. La actividad de las enzimas también puede disminuir mediante el ayuno o la inanición, y aumenta por el consumo de alcohol y el tabaquismo.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Contaminación atmosférica

El aire que nos da la vida cuando respiramos también está cargado de muchas causas posibles de enfermedad. Los microorganismos aerógenos son causa de morbilidad y muerte desde hace mucho tiempo. Más extendidos están los productos químicos y contaminantes en partículas que se encuentran en el aire, tanto en los llamados países «desarrollados» como aquellos que se encuentran «en vías de desarrollo». Se conocen algunos riesgos específicos tanto del aire exterior como del interior.

Contaminación atmosférica en el exterior

El aire ambiente de los países industrializados está contaminado por una desagradable mezcla de gases y contaminantes en partículas, más intensamente en las ciudades y en la proximidad de industrias pesadas. En EE. UU., la Environmental Protection

Agency (EPA) vigila y establece los límites superiores permisibles de seis contaminantes: dióxido de azufre, CO, ozono, dióxido de nitrógeno, plomo y macropartículas. En conjunto, algunos de esos agentes producen el smog, una consecuencia de sobra conocida que, a veces, ahoga grandes ciudades como El Cairo, Los Ángeles, Houston, Ciudad de México y São Paulo. Podría parecer que la contaminación atmosférica es un fenómeno moderno, pero no es así: Seneca escribió en el año 61 d. C. que notaba una alteración en su carácter en cuanto dejaba los «vapores pestilentes, el hollín y el aire pesado de Roma». La primera ley de control ambiental fue promulgada por Eduardo I en 1306 y fue muy directa en su simplicidad: «Aquel que sea encontrado culpable de quemar carbón sufrirá la pérdida de su cabeza». Lo que ha cambiado en los tiempos modernos es la naturaleza y las fuentes de los contaminantes aéreos, y los tipos de regulaciones que controlan su emisión. Podría decirse que el hombre moderno ha perdido su cabeza al ahogarse a sí mismo en la contaminación.

Los pulmones soportan el peso de las consecuencias negativas de la contaminación atmosférica, pero los contaminantes aéreos pueden afectar a muchos sistemas de órganos (al igual que sucede con los efectos del envenenamiento por plomo y CO, descritos más adelante). Excepto en lo que se refiere a algunos comentarios sobre el tabaquismo, más adelante en este capítulo, las enfermedades pulmonares que se producen como consecuencia de la contaminación se abordan en el capítulo 12. Aquí se comentan los principales efectos que tienen en la salud el ozono, el dióxido de azufre, las partículas y el CO (tabla 7-1).

El *ozono* es uno de los contaminantes atmosféricos más extendidos y en muchas ciudades sus niveles pueden superar los estándares de la EPA. Se trata de un gas que se forma por reacciones dependientes de la luz solar, en las que están implicados óxidos de nitrógeno, liberados, principalmente, por los tubos de escape de los automóviles. Junto a los óxidos y las macropartículas finas, el ozono forma parte del familiar *smog* (término derivado de *smoke* [humo] y *fog* [niebla]). Su toxicidad se debe a su participación en reacciones químicas que generan radicales libres, que lesionan las células que revisten el aparato respiratorio y los alvéolos. Las personas sanas pueden tolerar las concentraciones bajas de ozono, pero este puede ser nocivo para la función pulmonar, en especial en personas con asma o enfisema y cuando aparece junto a partículas contaminantes. Por desgracia, los contaminantes raramente se presentan aislados, sino que suelen aparecer combinados y crear verdaderas «mezclas explosivas».

Las centrales eléctricas y los procesos industriales alimentados con carbón y con derivados del petróleo emiten *dióxido de azufre*, *partículas* y *aerosoles ácidos* cuando queman esos combustibles. Entre ellos, las partículas (aunque no se hayan caracterizado bien por métodos químicos o físicos) parecen ser la causa principal de morbilidad y muerte. Las partículas menores de 10 µm de diámetro son particularmente nocivas, ya que, cuando son inhaladas, son transportadas por el aire inspirado hasta llegar a los alvéolos. Una vez allí, son fagocitadas por los macrófagos y neutrófilos, causan la liberación de mediadores y provocan una reacción inflamatoria. Por el contrario, las partículas más grandes son eliminadas en la nariz o quedan atrapadas por el eficiente sistema mucociliar y, por tanto, resultan menos peligrosas.

El CO es un gas inodoro, insípido, incoloro y no irritante, que se produce por la oxidación incompleta de materiales basados en carbono. Sus fuentes comprenden los motores de los automóviles, industrias que utilizan combustibles fósiles, motores de petróleo domésticos y humo de cigarrillos. A menudo se detectan concentraciones bajas en el aire ambiente que contribuyen al deterioro de la función respiratoria, pero normalmente no suponen una amenaza para la vida. Sin embargo, las personas que trabajan en entornos cerrados con frecuentes exposiciones

Tabla 7-1 Efectos adversos de los contaminantes aéreos

Contaminante	Poblaciones de riesgo	Efecto(s)
Ozono	Adultos y niños sanos	Disminución de la función pulmonar Aumento de la reactividad de las vías respiratorias Inflamación pulmonar
	Deportistas, trabajadores en exteriores	Disminución de la capacidad para realizar ejercicio físico
	Asmáticos	Aumento del número de hospitalizaciones
Dióxido de nitrógeno	Adultos sanos	Aumento de la reactividad de las vías respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar
	Niños	Aumento de las infecciones respiratorias
Dióxido de sulfuro	Adultos sanos	Aumento de los síntomas respiratorios
	Pacientes con enfermedad pulmonar crónica	Aumento de la mortalidad
	Asmáticos	Aumento del número de hospitalizaciones Disminución de la función pulmonar
Aerosoles ácidos	Adultos sanos	Alteración de la eliminación mucociliar
	Niños	Aumento de las infecciones respiratorias
	Asmáticos	Disminución de la función pulmonar Aumento del número de hospitalizaciones
Partículas sólidas	Niños	Aumento de las infecciones respiratorias Disminución de la función pulmonar
	Pacientes con enfermedad pulmonar o cardíaca crónicas	Aumento de la mortalidad
	Asmáticos	Aumento del número de crisis asmáticas

Datos tomados de Health effects of outdoor air pollution. Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 153:477, 1996.

MORFOLOGÍA

La **intoxicación crónica** por CO se desarrolla porque, una vez formada, la carboxihemoglobina es extraordinariamente estable, por lo que se puede acumular incluso con una exposición persistente a CO a bajas concentraciones y puede alcanzar una concentración en sangre que ponga en riesgo la vida. La hipoxia de desarrollo lento puede evolucionar insidiosamente y provocar alteraciones isquémicas generalizadas en el cerebro, especialmente intensas en los ganglios de la base y los núcleos lenticulares. En general, el paciente se recupera al cesar la exposición al CO, aunque el daño neurológico puede persistir. El diagnóstico de la intoxicación por CO se basa en la detección de concentraciones elevadas de carboxihemoglobina en la sangre.

La **intoxicación aguda** por CO es consecuencia de una exposición accidental o de un intento de suicidio. En personas de piel clara se manifiesta por un característico **color rojo cereza generalizado de la piel y de las mucosas** producido por la carboxihemoglobina. Si la muerte es rápida, puede no haber cambios morfológicos, pero, si la supervivencia se prolonga, es posible detectar en el cerebro un ligero edema cerebral y hemorragias puntiformes, así como alteraciones neuronales inducidas por la hipoxia. Todos estos signos son inespecíficos y solo indican que hubo hipoxia sistémica. La recuperación completa es posible en las víctimas que sobreviven a una intoxicación por CO, pero a veces puede persistir un cierto deterioro de la memoria, de la visión, de la audición y del habla.

Contaminación atmosférica en el interior

Como los hogares modernos se configuran cada vez más con sistemas domóticos para excluir el aire exterior, la posibilidad de que se produzca contaminación interior aumenta. El contaminante más frecuente es el humo del tabaco (descrito más adelante), pero otros agentes agresores son el CO, el dióxido de nitrógeno (mencionado antes como contaminante en el exterior) y el amianto (descrito en el capítulo 12). A continuación se comentan brevemente algunos otros agentes.

El *humo de la leña*, que contiene varios óxidos de nitrógeno y partículas de carbono, es irritante, predispone a las personas expuestas a presentar infecciones pulmonares y puede contener hidrocarburos policíclicos carcinógenos. El *radón*, un gas radioactivo derivado del uranio, se encuentra con facilidad en terrenos y hogares. Aunque la exposición al radón puede causar cáncer de pulmón en mineros de uranio (especialmente en los fumadores), no parece que las exposiciones crónicas a bajas concentraciones que se producen en los hogares aumenten el riesgo de cáncer de pulmón, al menos en los no fumadores. Los *aerosoles biológicos* pueden contener agentes patógenos microbiológicos, como los que causan la enfermedad del legionario, la neumonía vírica y el resfriado común, así como alérgenos derivados de los epitelios de mascotas, los ácaros del polvo, y los hongos y mohos, que pueden provocar rinitis, irritación ocular e incluso asma.

RESUMEN

Enfermedades medioambientales y contaminación medioambiental

- Las enfermedades medioambientales son trastornos causados por la exposición a agentes físicos o químicos presentes en el ambiente, en el lugar de trabajo o en el entorno individual.
- Las sustancias químicas conocidas como «agentes xenobióticos» son absorbidas por el organismo mediante inhalación,

a humo, como los trabajadores en túneles y en garajes subterráneos, pueden desarrollar un envenenamiento crónico. El CO se incluye en este capítulo como contaminante aéreo, pero también es una causa importante de muerte accidental y suicida. En un garaje pequeño y cerrado, la salida de CO por el tubo de escape de un coche en marcha puede inducir un coma letal en 5 min. El CO es un asfixiante sistémico que produce la muerte al unirse a la hemoglobina e impedir el transporte de oxígeno. La hemoglobina tiene una afinidad 200 veces mayor por el CO que por el O₂. El compuesto resultante, la carboxihemoglobina, es incapaz de transportar el oxígeno. La hipoxia provoca la depresión del sistema nervioso central (SNC), que se desarrolla de una forma tan insidiosa que las víctimas no son conscientes de su situación y, de hecho, son incapaces de ayudarse a sí mismas. La hipoxia sistémica aparece cuando la hemoglobina se satura hasta un 20-30% con CO, y la inconsciencia y la muerte son probables con una saturación del 60-70%.

ingestión y contacto con la piel; son eliminadas o bien se acumulan en la grasa, el hueso, el cerebro y otros tejidos.

- Los agentes xenobióticos pueden convertirse en productos atóxicos o bien activarse hasta generar compuestos tóxicos (mediante una reacción en dos fases que implica la participación del sistema del citocromo P-450).
- Los contaminantes más frecuentes del aire son el ozono (que, en combinación con óxidos y partículas sólidas, forma el *smog*), dióxido de azufre, aerosoles ácidos y partículas de menos de 10 μm de diámetro.
- El CO es un contaminante del aire que representa una causa importante de muerte por exposición accidental y por suicidio; el CO muestra una alta afinidad por la hemoglobina, que provoca asfixia sistémica con depresión del SNC.

Metales como contaminantes ambientales

A continuación, se describen el plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio, los metales pesados asociados más a menudo a efectos nocivos en las poblaciones humanas.

Plomo

La exposición al plomo se produce a través del aire y de alimentos contaminados. En la mayor parte del siglo XX, las principales fuentes de plomo en el medioambiente fueron las pinturas domésticas y la gasolina. Aunque el uso de ambos contaminantes ha disminuido muchísimo, aún persisten muchas otras fuentes de plomo en el medioambiente, como minas, fundiciones, pilas y pinturas en aerosol, todos ellos fuentes de riesgo laboral. No obstante, la *pintura con plomo* que se desprende de las viviendas antiguas y la contaminación de los terrenos suponen los mayores riesgos para los más pequeños. De hecho, una escama de solo 1 cm^2 desprendida de una pintura antigua (antes de 1977) contiene aproximadamente 175 μg de plomo, una cantidad que, consumida cada día a lo largo del tiempo, producirá con rapidez concentraciones tóxicas de plomo. Según un informe de la EPA de 2008, el 0,9% de los niños norteamericanos tenían concentraciones mayores de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en sangre (el máximo nivel permisible). Este porcentaje representa una disminución del 4,4% respecto a comienzos de los años noventa. No obstante, las concentraciones de plomo en sangre en los niños que viven en hogares que contienen pinturas con plomo, o polvo contaminado con este metal, son mayores, en general, que las máximas permitidas. Los niños absorben más del 50% del plomo desde los alimentos, mientras que los adultos absorben aproximadamente el 15%. La barrera hematoencefálica más permeable de los niños aumenta la susceptibilidad al daño cerebral. En la figura 7-4 se resumen las principales características del cuadro clínico de la intoxicación por plomo.

La mayor parte del plomo absorbido (80-85%) es captado por el hueso y los dientes; el plomo compite con el calcio, fija los fosfatos, y en hueso su semivida es de 20-30 años. Aproximadamente, el 5-10% del plomo absorbido permanece en sangre y el resto se distribuye en los tejidos blandos. *El exceso de plomo causa efectos neurológicos en los adultos y los niños; las neuropatías periféricas predominan en los adultos, mientras que los efectos centrales son más comunes en los niños. En estos, los efectos de la exposición crónica al plomo son un coeficiente intelectual (CI) bajo, así como trastornos de la conducta (hiperactividad y alteración de las habilidades organizativas). Aunque en los adultos las neuropatías periféricas inducidas por plomo suelen ser reversibles cuando se elimina la exposición, en los niños las anomalías periféricas y del SNC son, por regla general irreversibles. El exceso de plomo interfiere en el remodelado normal del cartilago calcificado y de las trabéculas óseas primarias de las epífisis de*

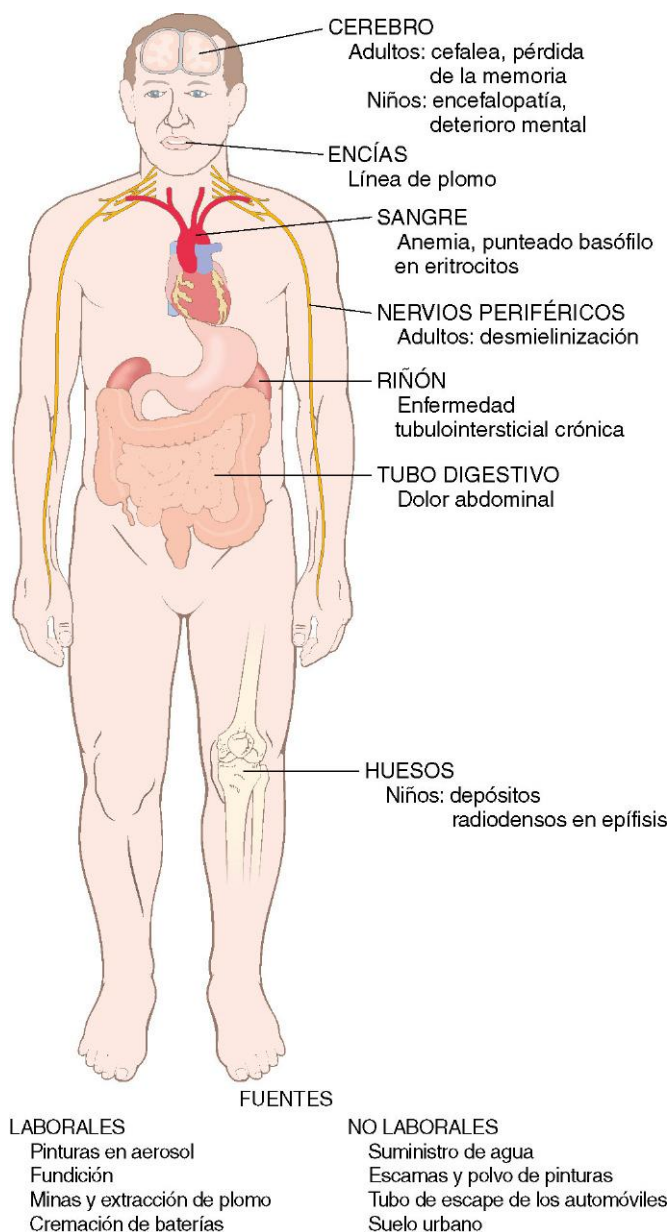


Figura 7-4 Manifestaciones de la intoxicación por plomo.

los niños, provocando así un aumento de la densidad ósea, el cual se detecta en la radiografía como unas «líneas de plomo» radiodensas (fig. 7-5). También se observan unas líneas de plomo definidas en las encías, donde el exceso de plomo estimula la hiperpigmentación. Asimismo, el plomo inhibe la cicatrización de las fracturas (aumenta la condrogenia y retrasa la mineralización del cartilago). El plomo es eliminado por vía renal y la exposición aguda provoca lesión de los túbulos proximales.

El plomo muestra una alta afinidad por los grupos sulfhidrido e interfiere en dos enzimas que participan en la síntesis del grupo hemo (ácido aminolevulínico-deshidratasa y δ -ferroquelatasa). Se altera la incorporación del hierro en el grupo hemo, lo que produce *anemia*. En las membranas celulares, el plomo también inhibe las adenosina trifosfatasa dependientes de sodio y de potasio; este efecto incrementa la fragilidad de los eritrocitos y provoca *hemólisis*. El diagnóstico de la intoxicación por plomo requiere estar muy al corriente de su prevalencia. En ocasiones se sospecha en presencia de alteraciones neurológicas en niños o de una anemia inexplicada asociada a un punteado

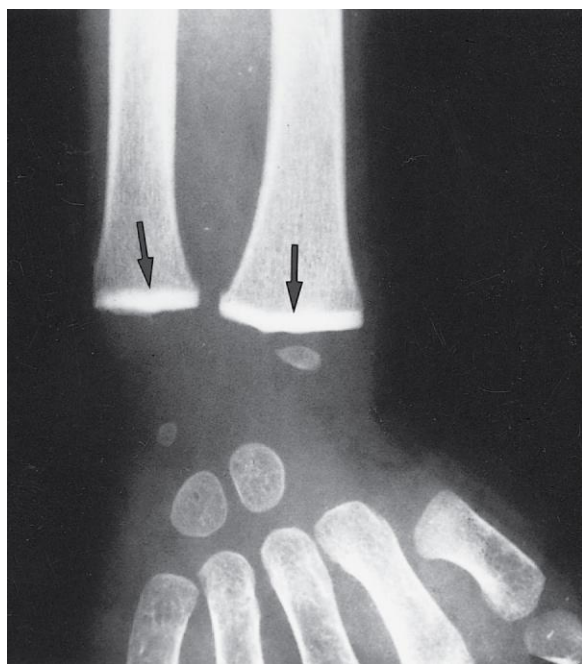


Figura 7-5 Intoxicación por plomo. El trastorno del remodelado del cartílago calcificado de las epífisis (flechas) ha producido un acusado aumento de su radiodensidad, por lo que ahora aparecen tan radiopacas como el mismo hueso cortical.

(Por cortesía del Dr. G.W. Dietz, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

basófilo en los eritrocitos. Para el diagnóstico definitivo es preciso demostrar que existe un aumento del plomo en sangre y de las concentraciones de protoporfirina libre eritrocítica ($>50 \mu\text{g}/\text{dl}$) o, alternativamente, de las de protoporfirina-Zn. En los casos más leves de exposición al plomo, la anemia es en ocasiones la única anomalía detectada.

MORFOLOGÍA

Los principales objetivos anatómicos de la toxicidad del plomo son la sangre, la médula ósea, el sistema nervioso, el tubo digestivo y los riñones (v. fig. 7-4).

Las **alteraciones sanguíneas** son uno de los primeros signos de la acumulación del plomo y son características una anemia microcítica e hipocrómica asociada a un **punteado basófilo** típico en los eritrocitos. Esas alteraciones sanguíneas se deben a la inhibición de la síntesis del hemo en los progenitores eritroides de la médula ósea. Otra consecuencia de este bloqueo es que se forma protoporfirina-Zn en lugar de hemo, por lo que elevadas concentraciones de protoporfirina-Zn o de su metabolito, la protoporfirina libre eritrocítica, son indicadores importantes de la intoxicación por plomo.

Los niños son propensos a sufrir **daños cerebrales**. Pueden ser sutiles, en forma de disfunciones leves, o masivas y mortales. En niños pequeños se han descrito deterioros sensoriales, motores, intelectuales y psicológicos, incluidos el descenso del CI, problemas de aprendizaje, retraso del desarrollo psicomotor y, en los casos más graves, ceguera, psicosis, convulsiones y coma. La intoxicación por plomo en la madre puede deteriorar el desarrollo cerebral prenatal. Las modificaciones anatómicas que subyacen en este deterioro no están bien delimitadas, aunque algunos de los defectos pueden ser permanentes. En el extremo más grave del espectro se encuentran el edema cerebral, la

desmielinización de la sustancia blanca del cerebro y del cerebelo, y la necrosis de las neuronas corticales, acompañada de proliferación difusa de astrocitos. En los adultos, la afectación del SNC es menos frecuente, pero también puede aparecer una **neuropatía periférica con desmielinización**, que típicamente afecta a las neuronas motoras que inervan los músculos que más se utilizan. Por tanto, los primeros en resultar dañados son, a menudo, los músculos extensores de la muñeca y los dedos, a los que sigue la parálisis de los músculos peroneos (**mano péndula y pie péndulo**).

El **tubo digestivo** también es un foco importante de manifestaciones clínicas. El «cólico» por plomo se caracteriza por un dolor abdominal mal localizado y extremadamente intenso.

En los **riñones** puede producirse un daño tubular proximal con inclusiones de plomo intranucleares. El daño renal crónico provoca, finalmente, fibrosis intersticial y, posiblemente, insuficiencia renal y hallazgos indicativos de gota («gota saturnina»). En la figura 7-4 se muestran otras características de la intoxicación por plomo.

Mercurio

A lo largo de la historia, el ser humano ha encontrado muchos usos al mercurio: como pigmento en las pinturas rupestres, cosmético, tratamiento de la sífilis y componente de los diuréticos. La intoxicación por inhalación de vapores de mercurio se conoce desde hace tiempo; se asocia a temblores, gingivitis y conducta extraña, como la del «Sombrero Loco», el personaje de *Alicia en el País de las Maravillas* (en el pasado, el mercurio se utilizaba para la fabricación de los sombreros).

En la actualidad, las principales fuentes de exposición al mercurio son el pescado contaminado y las amalgamas dentales, que liberan vapores de mercurio. En algunas zonas del mundo, el mercurio utilizado en las minas de oro ha contaminado ríos y torrentes. El mercurio inorgánico procedente de la desgasificación natural de la corteza terrestre o de la contaminación industrial es convertido por las bacterias en compuestos orgánicos como metilmercurio. Este entra en la cadena alimentaria, y en los peces carnívoros, como el pez espada, el tiburón y el pescado azul, las concentraciones de mercurio son hasta un millón de veces más altas que en el agua. Causaron una gran morbilidad el consumo de pescado contaminado por liberación de mercurio en la bahía de Minamata y el río Agano en Japón, así como el consumo de pan con grano tratado mediante un fungicida con metilmercurio en Iraq.

Los trastornos médicos relacionados con el episodio de Minamata se conocen como «*enfermedad de Minamata*» y entre ellos se encuentran la parálisis cerebral, la sordera, la ceguera y trastornos del SNC en los niños expuestos intraútero. *El cerebro en desarrollo es muy sensible al metilmercurio*; por este motivo, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE. UU. recomiendan que las mujeres embarazadas reduzcan al mínimo el consumo de pescado que contenga mercurio. Se ha hablado mucho acerca de una posible relación entre el tiomersal (un compuesto que contiene etilmercurio, usado hasta hace poco como conservante en algunas vacunas) y la aparición de autismo, pero varios estudios extensos no han podido detectar ninguna asociación.

Arsénico

El arsénico era el veneno favorito en la Italia del Renacimiento, y los Borgia y los Medici eran grandes expertos en su uso. Aunque actualmente la intoxicación deliberada por arsénico es rarísima, la exposición sigue siendo un importante problema de salud en muchas zonas del mundo. El arsénico se encuentra de modo natural en la tierra y el agua, y se utiliza en conservantes de la madera, herbicidas y otros productos de agricultura. Es liberado

al ambiente desde minas e industrias de fundición. Se encuentran altas concentraciones de arsénico inorgánico en el agua en países como Bangladesh, Chile y China. En Bangladesh beben agua contaminada con arsénico hasta 20 millones de personas. Este elemento es responsable del riesgo de cáncer ambiental más alto encontrado hasta ahora.

Las formas más tóxicas del arsénico son los compuestos trivalentes trióxido de arsénico, el arsenito sódico y el tricloruro de arsénico. Si se ingiere en grandes cantidades, el arsénico produce toxicidad aguda, con graves trastornos en el tubo digestivo, en el sistema cardiovascular y en el SNC que progresan hasta la muerte. Estos efectos se atribuyen a la interferencia con la fosforilación oxidativa mitocondrial. La exposición crónica al arsénico causa lesiones cutáneas (hiperpigmentación e hiperqueratosis). Estas alteraciones se siguen de la aparición de carcinomas basocelulares y epidermoides (pero no melanomas). Los tumores cutáneos debidos al arsénico difieren de los producidos por la luz solar en que son lesiones múltiples y aparecen en palmas y plantas. La exposición al arsénico también se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar carcinomas de pulmón, aunque no se conoce bien el mecanismo de la carcinogénesis por arsénico en la piel y los pulmones.

Cadmio

En contraste con los otros metales estudiados en esta sección, el cadmio es un agente tóxico relativamente moderno que se utiliza sobre todo en la fabricación de pilas de níquel-cadmio y que, por regla general, es eliminado en forma de residuo casero. Contamina la tierra y las plantas directamente o bien a través de los fertilizantes y del agua destinada al riego. En la población general, la fuente más importante de exposición al cadmio son los alimentos. La ingesta excesiva de este metal puede dar lugar a enfermedad pulmonar obstructiva e intoxicación renal, al principio como una lesión de los túbulos y, a veces, seguida de enfermedad renal en estadio terminal. La exposición al cadmio causa también anomalías óseas asociadas a pérdida de calcio. El agua contaminada con cadmio usada en Japón para el riego de campos de arroz causó en las mujeres posmenopáusicas una enfermedad conocida como «itai-itai» («huy, huy» como expresión de dolor), una combinación de osteoporosis, osteomalacia y enfermedad renal. En una encuesta reciente se ha observado que el 5% de la población de EE. UU. de 20 años o más de edad presenta concentraciones de cadmio en orina que, según los datos de los investigadores, producen lesiones renales leves y un aumento de la pérdida de calcio.

RESUMEN

Efectos tóxicos de los metales pesados

- En el ser humano, el plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio son los metales pesados que con más frecuencia se asocian a efectos tóxicos.
- Tras la ingestión, los niños absorben más plomo que los adultos; en aquellos, la principal fuente de exposición al plomo son las pinturas que lo contienen.
- El exceso de plomo causa trastornos del SNC en los niños y neuropatía periférica en los adultos. En los huesos, el plomo en exceso compite con el calcio e interfiere en el remodelado del cartilago; también provoca anemia.
- La principal fuente de exposición al mercurio es el pescado contaminado. El cerebro en desarrollo es muy sensible al metilmercurio, que se acumula en el mismo y bloquea los canales iónicos.
- La exposición del feto a altas concentraciones de mercurio en el útero puede dar lugar a la enfermedad de Minamata, caracterizada por parálisis cerebral, sordera y ceguera.

- El arsénico se encuentra de forma natural en la tierra y el agua; es el componente de algunos conservantes de la madera y de herbicidas. El exceso de arsénico interfiere en la fosforilación oxidativa mitocondrial y causa efectos tóxicos en el tubo digestivo, en el SNC y en el sistema cardiovascular; la exposición a largo plazo provoca lesiones cutáneas y carcinomas.
- El cadmio procedente de las pilas de níquel-cadmio y de los fertilizantes químicos puede contaminar la tierra. El exceso de cadmio causa enfermedad pulmonar obstructiva y lesiones renales.

Exposición industrial y en agricultura

Cada año se producen en EE. UU. más de 10 millones de lesiones laborales y fallecen cerca de 65.000 personas como consecuencia de lesiones y enfermedades laborales. La exposición industrial a los agentes tóxicos es tan variada como lo es la misma industria. Las lesiones laborales varían desde meras irritaciones molestas de las vías respiratorias por vapores de formaldehído o amoníaco a cánceres de pulmón mortales relacionados con la exposición en minas de amianto, arsénico o uranio. En el ser humano, las enfermedades que se asocian a exposiciones laborales se mencionan en la tabla 7-2. Además de los metales tóxicos (descritos antes), otros agentes importantes que contribuyen a las enfermedades medioambientales son los siguientes:

- Los *disolventes orgánicos* son muy utilizados en grandes cantidades en todo el mundo. Algunos, como el *cloroformo* y el *tetracloruro de carbono*, se encuentran en los vapores de las sustancias utilizadas como desengrasantes, en la limpieza en seco y en decapantes. La exposición aguda a altas concentraciones de vapores de esos agentes puede causar mareos y confusión, con depresión del SNC e incluso coma. Las concentraciones más bajas pueden ser tóxicas para el hígado y los riñones. La exposición laboral de los trabajadores del caucho al *benceno* y al *1,3-butadieno* aumenta el riesgo de leucemia. El benceno se oxida a un epóxido a través de la enzima CYP2E1 hepática, un componente del sistema de enzimas P-450 que ya hemos mencionado. El epóxido y otros metabolitos alteran la diferenciación de las células progenitoras en la médula ósea, y provocan aplasia medular y leucemia mieloide aguda.
- Los *hidrocarburos policíclicos* pueden ser liberados durante la combustión de carbón y gas, en particular con las temperaturas altas que se usan en las fundaciones de acero y que también están presentes en el alquitrán y el hollín. (Pott identificó el hollín como causa de cánceres de escroto en deshollinadores en 1775, como se describe en el capítulo 5). Los hidrocarburos policíclicos son unos de los más potentes carcinógenos, y la exposición industrial se ha relacionado como causa de cáncer de pulmón y de vejiga.
- Los *organoclorados* (y los compuestos orgánicos halogenados en general) son productos sintéticos que se resisten a la degradación y que son lipófilos. Algunos importantes organoclorados que se usan como pesticidas son el *diclorodifeniltricloroetano* (DDT) y sus metabolitos, y otros agentes, como el lindano, la aldrina y la dieldrina. Los organoclorados no pesticidas son *bifenilos policlorados* (PCB) y la *dioxina* (TCDD [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina]). El DDT fue prohibido en EE. UU. en 1973, pero más de la mitad de la población tiene concentraciones séricas detectables de *p,p'*-DDE, un metabolito del DDT de larga duración, incluidas las personas nacidas después de que entrase en vigor la prohibición del DDT. Los PCB y la TCDD también se detectan en sangre en la mayor parte de la población estadounidense. En el ser

Tabla 7-2 Enfermedades humanas asociadas a exposiciones laborales

Órgano/sistema	Efecto(s)	Tóxico(s)
Aparato cardiovascular	Cardiopatía	Monóxido de carbono, plomo, disolventes, cobalto, cadmio
Aparato respiratorio	Cáncer nasal	Isopropanol, polvo de madera
	Cáncer de pulmón	Radón, amianto, sílice, bis(clorometil)éter, níquel, arsénico, cromo, gas mostaza
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Polvo de grano, polvo de carbón, cadmio
	Hipersensibilidad	Berilio, isocianatos
	Irritación	Amoníaco, óxidos de azufre, formaldehído
Sistema nervioso	Fibrosis	Sílice, amianto, cobalto
	Neuropatías periféricas	Disolventes, acrilamida, cloruro de metilo, mercurio, plomo, arsénico, DDT
	Marcha atáxica	Clordano, tolueno, acrilamida, mercurio
	Depresión del sistema nervioso central	Alcoholes, acetonas, aldehídos, disolventes
Aparato urinario	Cataratas	Radiación ultravioleta
	Toxicidad	Mercurio, plomo, éteres de glicol, disolventes
	Cáncer de vejiga	Naftilaminas, 4-aminobifenilo, bencidina, productos del caucho
Aparato reproductor	Infertilidad masculina	Plomo, plastificadores de ftalato
	Infertilidad femenina	Cadmio, plomo
	Teratogenia	Mercurio, bifenilos policlorados
Sistema hematopoyético	Leucemia	Benceno, radón, uranio
Piel	Foliculitis y dermatosis acneiforme	Bifenilos policlorados, dioxinas, herbicidas
	Cáncer	Radiación ultravioleta
Aparato digestivo	Angiosarcoma hepático	Cloruro de vinilo

DDT, diclorodifeniltricloroetano.

Datos tomados de Leigh JP, Markowitz SB, Fahs M, et al: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. *Arch Intern Med* 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. En Rom VVN (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; y Levi PE: Classes of toxic chemicals. En Hodgson E, Levi PE (eds): *A Textbook of Modern Toxicology*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.

humano, la intoxicación aguda por DDT provoca toxicidad neurológica. La mayoría de los organoclorados son perturbadores endocrinos y actúan como antiestrógenos y antiandrógenos en animales de laboratorio, pero aún se desconocen los efectos a largo plazo en la salud en el ser humano.

- Las dioxinas y los PCB pueden causar trastornos cutáneos como foliculitis y dermatosis acneiforme que se conoce como *cloracné*, que consiste en acné, formación de quistes, hiperpigmentación e hiperqueratosis, en general por toda la cara y detrás de las orejas. Se puede acompañar por anomalías en el hígado y en el SNC. Como los PCB inducen el sistema enzimático P-450, los trabajadores expuestos a esas sustancias pueden mostrar alteraciones del metabolismo de los fármacos. Los desastres ambientales de Japón y China que tuvieron lugar a finales de los años sesenta causados por el consumo de aceite de arroz contaminado por PCB durante su producción supusieron el envenenamiento de 2.000 personas en cada episodio. Las principales manifestaciones de la enfermedad (*yusho* en Japón, *yu-cheng* en China) fueron el cloracné, y la hiperpigmentación de la piel y de las uñas.
- El bisfenol A (BPA) se utiliza en la síntesis de envases de polycarbonato para alimentos y agua, así como de resinas epoxi que revisten prácticamente todos los frascos y latas de alimentos. Por tanto, la exposición al BPA es prácticamente ubicua en el ser humano. Desde hace tiempo se sabe que el BPA es un posible perturbador endocrino. En varios estudios retrospectivos de gran tamaño se ha relacionado la elevación de BPA en orina con la enfermedad cardíaca en poblaciones adultas. Además, los lactantes que beben de envases que contienen BPA pueden ser particularmente sensibles a sus efectos endocrinos. En 2010, Canadá fue el primer país que incluyó el BPA en la lista de sustancias tóxicas, por lo que los principales fabricantes de biberones y tazas para beber «a sorbitos» han dejado de utilizar este material en su proceso de fabricación. Sin embargo, aún se desconoce la amplitud de

los riesgos para la salud del ser humano relacionados con el BPA, por lo que son necesarios más estudios.

- La exposición a *cloruro de vinilo*, utilizado en la síntesis de resinas de polivinilo, fue la causa de angiosarcoma hepático, un tipo raro de tumor hepático.
- La inhalación de *polvos minerales* provoca enfermedades pulmonares crónicas y no neoplásicas llamadas *neumoconiosis*. Este grupo de trastornos incluye afecciones producidas por partículas orgánicas e inorgánicas, así como enfermedades pulmonares no neoplásicas provocadas por vapores y humos químicos. Las *neumoconiosis* más comunes están causadas por exposiciones al polvo mineral: *polvo de carbón* (minas de carbón), *sílice* (chorro de arena, sección de la roca), *amianto* (minas, fabricación, aislantes) y *berilio* (minas, fabricación). La exposición a estos agentes casi siempre se produce en el lugar de trabajo. Sin embargo, el aumento de riesgo de cáncer debido a la exposición al amianto debe ampliarse a los familiares de los trabajadores, así como a otras personas expuestas fuera del lugar de trabajo. Las *neumoconiosis* y su patología se describen en el capítulo 12.

EFFECTOS DEL TABACO

El tabaco es la causa exógena más común de cáncer en el ser humano; es responsable del 90% de los cánceres de pulmón. Aunque el responsable principal es el tabaquismo, el consumo de tabaco no fumado (en polvo, para mascar) también es nocivo para la salud y es una importante causa de cáncer de la cavidad oral. El consumo de productos del tabaco no solo crea riesgos personales; la inhalación pasiva de humo de tabaco en el ambiente («fumador pasivo») también causa cáncer de pulmón en los no fumadores. En el mundo, el tabaquismo provoca cada año más de 4.000.000 de muertes (sobre todo por enfermedad cardiovascular), diversos tipos de cáncer y trastornos respiratorios

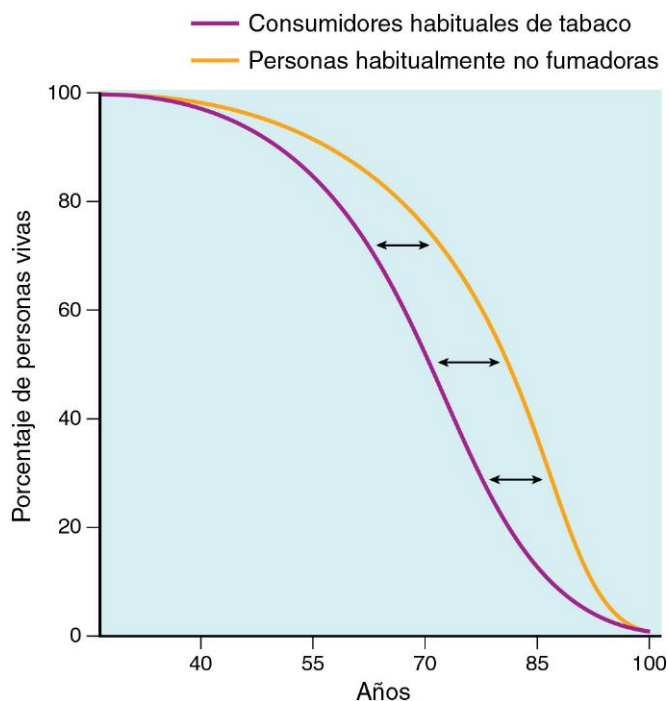


Figura 7-6 Efectos del tabaquismo sobre la supervivencia. En el estudio se compararon las tasas de mortalidad específicas de edad de los fumadores de tabaco actuales con las tasas de las personas que nunca habían fumado de modo habitual (British Doctors Study). Medida a los 75 años, la diferencia de supervivencia entre los fumadores y los no fumadores fue de 7,5 años. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P [eds]: World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

crónicos. Se espera que hasta el año 2020 mueran anualmente unos 8.000.000 de personas debido al tabaco, con un mayor incremento en los países subdesarrollados. Asimismo, se estima que de las personas vivas en la actualidad morirán a causa de enfermedades relacionadas con el tabaco aproximadamente unos 500.000.000. Solo en EE. UU., el tabaco es responsable de más de 400.000 muertes anuales, un tercio por cáncer de pulmón.

El tabaquismo es la causa de muerte humana más prevenible. Reduce la supervivencia global y su impacto depende de la dosis. Por ejemplo, mientras que a los 70 años vive aún el 80% de la población de no fumadores, entre los fumadores de la misma edad sobreviven tan solo cerca del 50% (fig. 7-6). Dejar de fumar reduce enormemente el riesgo de muerte por cáncer de pulmón; asimismo, ejerce un efecto, aunque reducido, en personas que dejan de fumar a los 60 años. Durante el período transcurrido entre 1998 y 2007, la incidencia del tabaquismo disminuyó ligeramente en EE. UU., pero aproximadamente el 20% de los adultos siguieron siendo fumadores. Más perturbador resulta comprobar que el tabaquismo se está convirtiendo en la regla más que la excepción en el país más poblado del mundo, China. Se calcula que más de un millón de personas fallecen cada año en ese país por enfermedades relacionadas con el tabaquismo.

A continuación, describimos algunos de los agentes que contiene el tabaco y las enfermedades asociadas a su consumo. Los efectos negativos que provoca el tabaquismo en varios sistemas de órganos se muestran en la figura 7-7.

El número de agentes químicos contenidos en el humo del tabaco que podrían ser tóxicos es inmenso. En la tabla 7-3 se presenta solo una lista parcial y se comenta el tipo de lesión producida por esos agentes. La *nicotina*, un alcaloide presente en las hojas del tabaco, no es una causa directa de enfermedades relacionadas con el tabaco, pero causa una intensa adicción. La nicotina se une a receptores cerebrales y es responsable de los efectos agudos del tabaquismo mediante la liberación de catecolaminas, como

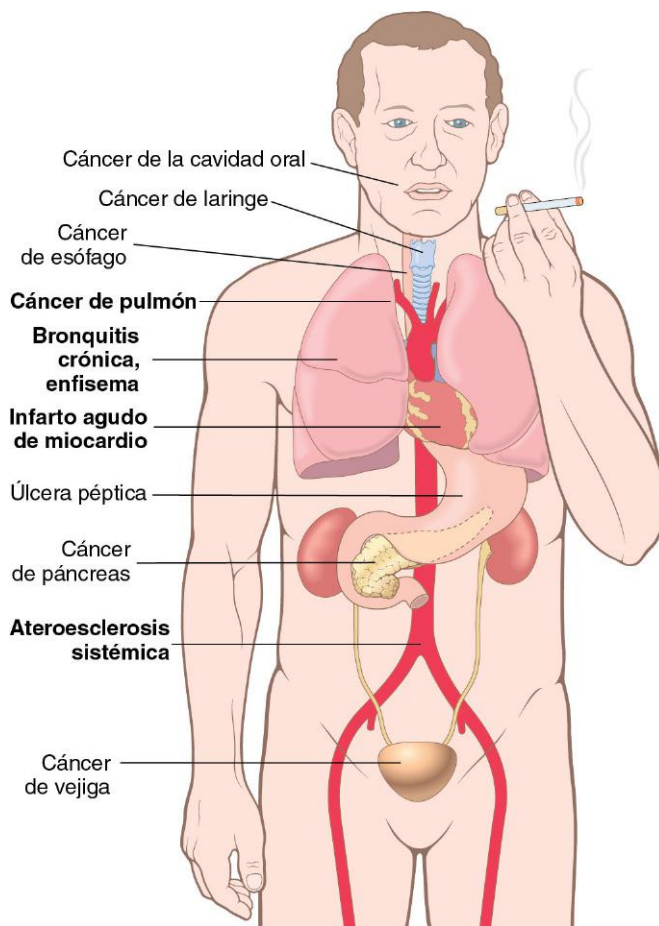


Figura 7-7 Efectos adversos del tabaquismo (los más frecuentes están en **negrita**).

aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, e incremento de la contractilidad y del gasto cardíacos.

Las enfermedades causadas más a menudo por el tabaquismo son las pulmonares y entre ellas se encuentran el enfisema, la bronquitis crónica y el cáncer de pulmón; todas ellas se estudian en el capítulo 12. A continuación, se mencionan brevemente los mecanismos responsables de algunas enfermedades producidas por el tabaco.

- Los agentes del humo tienen un efecto irritante directo sobre la mucosa traqueobronquial, y producen *inflamación y aumento de la producción de moco (bronquitis)*. El humo de los cigarrillos también causa el reclutamiento de leucocitos en el pulmón, con un aumento de la producción local de elastasa y la lesión posterior del tejido pulmonar, que da lugar a un *enfisema*.

Tabla 7-3 Efectos de algunos componentes del tabaco

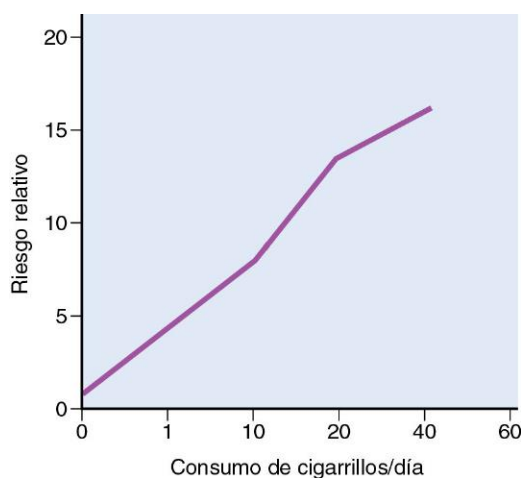
Sustancia	Efecto(s)
Alquitrán	Carcinogenia
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Carcinogenia
Nicotina	Estimulación ganglionar y depresión, promoción de tumores
Fenol	Promoción de tumores; irritación mucosa
Benzopireno	Carcinogenia
Monóxido de carbono	Alteración del transporte y utilización de oxígeno
Formaldehído	Toxicidad para los cilios; irritación mucosa
Óxidos de nitrógeno	Toxicidad para los cilios; irritación mucosa
Nitrosamina	Carcinogenia

Tabla 7-4 Carcinógenos específicos de órgano presentes en el humo de tabaco

Órgano	Carcinógeno
Pulmón, laringe	Hidrocarburos aromáticos policíclicos 4-(metilnitrosoamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) ²¹⁰ Polonio
Esófago	N'-nitrosomonicotina (NNN)
Páncreas	NNK (?)
Vejiga	4-aminobifenilo, 2-naftilamina
Cavidad oral (tabaco)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, NNK, NNN
Cavidad oral (tabaco en polvo)	NNK, NNN, ²¹⁰ polonio

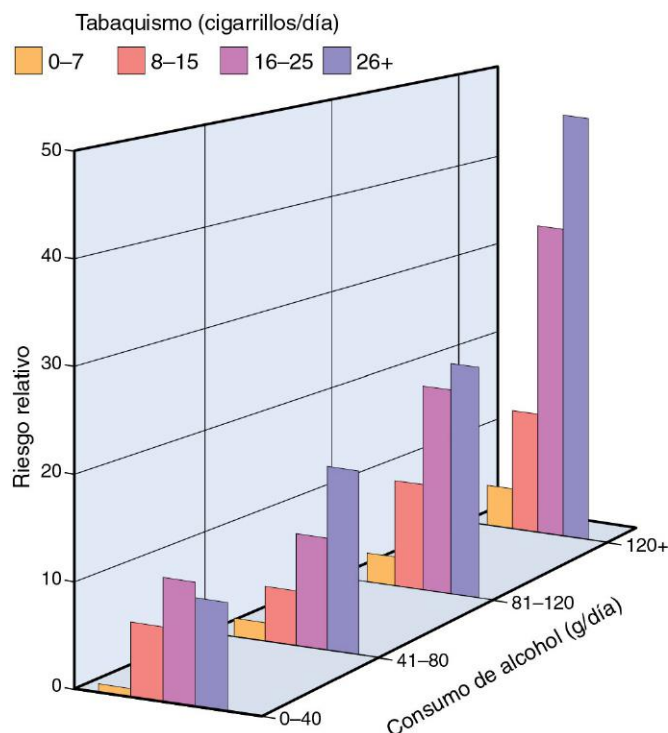
Datos tomados de Szczeny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed.): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.

- *Los componentes del humo del tabaco, especialmente hidrocarburos policíclicos y nitrosaminas (tabla 7-4), son potentes carcinógenos en animales y muy probablemente intervengan en la etiología de los carcinomas de pulmón en el ser humano (v. capítulo 12).* El riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón está relacionado con la intensidad de la exposición, expresada con frecuencia en términos de «cajetillas-años» (p. ej., 1 cajetilla al día durante 20 años es igual a 20 cajetillas-años) o los cigarrillos fumados al día (fig. 7-8). Además, fumar multiplica el riesgo de otras influencias carcinógenas; ejemplos bien conocidos de ello son que la incidencia de carcinoma de pulmón es 10 veces mayor en trabajadores del amianto y en mineros de uranio fumadores respecto a los que no lo son, y la interacción entre el tabaquismo y consumo de alcohol en el desarrollo de los cánceres orales que se describen a continuación.
- *La aterosclerosis y su complicación principal, el infarto agudo de miocardio, está claramente relacionada con el tabaquismo.* Los mecanismos causales probablemente se relacionen con varios cambios, como una mayor agregación plaquetaria, un descenso del aporte de oxígeno miocárdico (por una neumo-patía significativa, junto con la hipoxia relacionada con el contenido de CO del humo del tabaco), acompañado de una mayor demanda de oxígeno y un umbral disminuido para la fibrilación ventricular. Casi un tercio de todos los ataques de corazón se asocian a tabaquismo. Fumar tiene un efecto multiplicador cuando se combina con hipertensión e hipercolesterolemia.

**Figura 7-8** El riesgo de cáncer de pulmón está determinado por el número de cigarrillos consumidos.

(Datos tomados de Stewart BW, Kleihues P [eds]: *World Cancer Report*. Lyon, IARC Press, 2003.)

- Además de los cánceres de pulmón, *el humo de tabaco contribuye también a la aparición de cáncer en la cavidad oral, en el esófago, en el páncreas y en la vejiga urinaria.* En la tabla 7-4 se ofrece una lista de los carcinógenos específicos de órgano que contiene el humo de tabaco.
- La combinación de consumo de tabaco (mascado o fumado) y de alcohol tiene efectos multiplicadores sobre el riesgo de cáncer de boca, laringe y esófago. A continuación, se muestra un ejemplo de la interacción carcinógena de estas adicciones, demasiado frecuentes, en relación con el cáncer de laringe (fig. 7-9).
- *El tabaquismo materno aumenta el riesgo de que se produzcan abortos espontáneos y de nacimientos pretérmino y se asocia a un retraso del crecimiento intrauterino (v. capítulo 6);* no obstante, los pesos al nacer de los niños nacidos de madres que dejaron de fumar antes del embarazo son normales.
- La exposición a *humo de tabaco ambiental (inhalación pasiva de humo)* también se asocia a los efectos nocivos. En no fumadores expuestos al humo ambiental, se estima que el riesgo relativo de cáncer de pulmón es aproximadamente 1,3 veces más alto que en los no expuestos. En EE. UU., entre los no fumadores de más de 35 años de edad, se atribuyen al humo de tabaco ambiental unas 3.000 muertes por cáncer de pulmón. Aún más notable es el aumento del riesgo de aterosclerosis coronaria e infarto agudo de miocardio mortal. Los estudios informan de que en EE. UU. cada año se asocian a la exposición pasiva a humo unas 30.000-60.000 muertes cardíacas. Los niños que viven en casas en las que un adulto fuma muestran un incremento de enfermedades respiratorias y asma. La inhalación pasiva de humo en no fumadores se estima determinando las concentraciones sanguíneas de *cotina*, un metabolito de la nicotina. En EE. UU., las concentraciones medias de cotina en los no fumadores han disminuido más de un 60% durante los últimos 15 años, gracias a la adopción de políticas que imponen la prohibición de fumar en lugares

**Figura 7-9** Aumento multiplicativo del riesgo de cáncer de laringe a partir de la interacción entre tabaquismo y consumo de alcohol.

(Datos tomados de Stewart BW, Kleihues P [eds]: *World Cancer Report*. Lyon, IARC Press, 2003.)

públicos. Sin embargo, la exposición pasiva al humo de tabaco en el hogar sigue siendo un problema de salud importante, en particular en los niños. Resulta, por tanto, evidente que el placer temporal que pueda proporcionar una bocanada de humo tiene, a largo plazo, un precio demasiado alto.

RESUMEN

Efectos del tabaco sobre la salud

- El tabaquismo es la causa de muerte más prevenible en el ser humano.
- El humo del tabaco contiene más de 2.000 compuestos. Entre ellos figuran la nicotina, que es responsable de la adicción al tabaco, y potentes carcinógenos, principalmente hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y aminas aromáticas.
- Aproximadamente el 90% de los cánceres de pulmón afectan a fumadores. El tabaquismo también se asocia a un aumento del riesgo de cáncer en la cavidad oral, la laringe, el esófago, el estómago, la vejiga y el riñón, así como a algunas formas de leucemia. El abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.
- El tabaco no fumado es una causa importante de cáncer oral. El tabaquismo interacciona con el alcohol multiplicando el riesgo de presentar cáncer de boca, laringe y esófago; también aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón a causa de exposiciones al amianto, uranio y otros agentes en el lugar de trabajo.
- El tabaquismo es un importante factor de riesgo de aterosclerosis y de infarto agudo de miocardio, enfermedad vascular periférica y cerebrovascular. En el pulmón, además de cáncer, provoca enfisema, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- El tabaquismo materno aumenta el riesgo de aborto, parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino.

EFFECTOS DEL ALCOHOL

El etanol se consume, al menos en parte, a causa de sus propiedades para producir alteraciones del humor, y cuando ello se hace con moderación es socialmente aceptable y no resulta nocivo. Cuando se ingieren cantidades excesivas, el alcohol causa lesiones físicas y psicológicas graves. Nuestro objetivo es describir las lesiones directamente asociadas al abuso de alcohol.

A pesar de toda la atención prestada a la adicción a drogas ilegales, el abuso del alcohol sigue siendo un peligro muy extendido y que se cobra muchas vidas. El 50% de los adultos de los países occidentales consumen alcohol y cerca del 5-10% presentan alcoholismo crónico. Se estima que en EE. UU. hay más de 10.000.000 de alcohólicos crónicos y que el consumo de alcohol provoca más de 100.000 muertes cada año. Casi el 50% de estas muertes son el resultado de accidentes causados por conductores ebrios y suicidios u homicidios relacionados con el alcohol, y aproximadamente el 25% son consecuencia de una cirrosis hepática.

Tras consumirlo, el etanol es absorbido sin modificaciones en el estómago y el intestino delgado. A continuación, se distribuye por todos los tejidos y fluidos del organismo en proporción directa a la concentración sanguínea. Menos del 10% es eliminado sin sufrir modificaciones a través de la orina, del sudor y de la respiración. La cantidad espirada es proporcional a la concentración sanguínea

y constituye la base de la prueba de inhalación empleada por las autoridades. En la mayor parte de EE. UU., la definición legal de «conductor ebrio» se hace tras el hallazgo en sangre de una concentración de 80 mg/dl. Para un adulto medio, esta concentración de alcohol se alcanza tras consumir unas ocho cervezas (6-16 g de alcohol por botella), 340 g de vino (9-18 g de alcohol por vaso) y 170 g de *whisky* (unos 11 g de alcohol por cada 28,35 g de *whisky*). Con una concentración de 200 mg/dl aparece somnolencia, y con 300 mg/dl, estupor, y con cantidades mayores puede producirse coma, con un posible paro respiratorio. La velocidad de metabolización afecta a la concentración de alcohol en sangre. Las personas con alcoholismo crónico pueden tolerar concentraciones de hasta 700 mg/dl debido, en parte, a la aceleración del metabolismo del etanol causada por un incremento de 5 a 10 veces del sistema citocromo P-450 hepático, como veremos a continuación.

La mayor parte del alcohol de la sangre es metabolizada a acetaldehído en el hígado por tres sistemas enzimáticos: alcohol deshidrogenasa, isoenzimas del sistema citocromo P-450 y catalasa (fig. 7-10). De ellos, la principal enzima implicada en el metabolismo del alcohol es la alcohol deshidrogenasa, que se localiza en el citosol de los hepatocitos. No obstante, si las concentraciones de alcohol en sangre son altas, el sistema oxidante de etanol de los microsomas también tiene una función importante. Este sistema involucra enzimas del sistema citocromo P-450, en particular la isoforma CYP2E1, localizada en el RE liso. La inducción de enzimas del sistema P-450 por el alcohol explica el aumento de la susceptibilidad de los alcohólicos a otros compuestos que son metabolizados a través de este mismo sistema enzimático, como son algunos fármacos y drogas (paracetamol y cocaína), anestésicos, carcinógenos y disolventes industriales. No obstante, cabe destacar que el alcohol, cuando se encuentra en sangre en concentraciones altas, compite con otros sustratos de la isoforma CYP2E1, lo que puede retrasar el catabolismo de otras sustancias y potenciar sus efectos. La catalasa tiene una importancia menor y es responsable solo del 5% del metabolismo del alcohol. El acetaldehído que se produce en esos sistemas se convierte, a su vez, en acetato mediante la acetaldehído deshidrogenasa, que se utiliza en la cadena respiratoria mitocondrial.

El metabolismo del etanol da lugar a varios efectos tóxicos, de los cuales los siguientes son algunos de los más importantes:

- La oxidación del alcohol por la alcohol deshidrogenasa disminuye el dinucleótido nicotinamida adenina (NAD^+) y aumenta el NADH (la forma reducida del NAD^+). El NAD^+ es necesario para la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Su deficiencia es la principal causa de la acumulación de grasa que se produce en el hígado de los alcohólicos. El incremento de la relación NADH/NAD^+ en los alcohólicos también provoca acidosis láctica.
- El acetaldehído tiene muchos efectos tóxicos y puede causar algunos efectos agudos del alcohol. El metabolismo del acetaldehído difiere en distintas poblaciones debido a variaciones genéticas. Cabe destacar que prácticamente el 50% de la población asiática expresa una forma defectuosa de la acetaldehído deshidrogenasa. Después de la ingestión de alcohol, estas personas presentan sofocos, taquicardia e hiperventilación debido a la acumulación del acetaldehído.
- El metabolismo del etanol en el hígado mediante la isoforma CYP2E1 produce ERO y provoca peroxidación lipídica de las membranas celulares. No obstante, aún no se conocen con detalle los mecanismos precisos que explican la lesión celular inducida por el alcohol.
- El alcohol puede causar la liberación de endotoxinas (lipopolisacáridos), un producto de las bacterias gramnegativas, desde la flora intestinal. La endotoxina estimula la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) y de otras citocinas desde los macrófagos circulantes y desde las células de Kupffer en el hígado, lo que provoca una lesión celular.

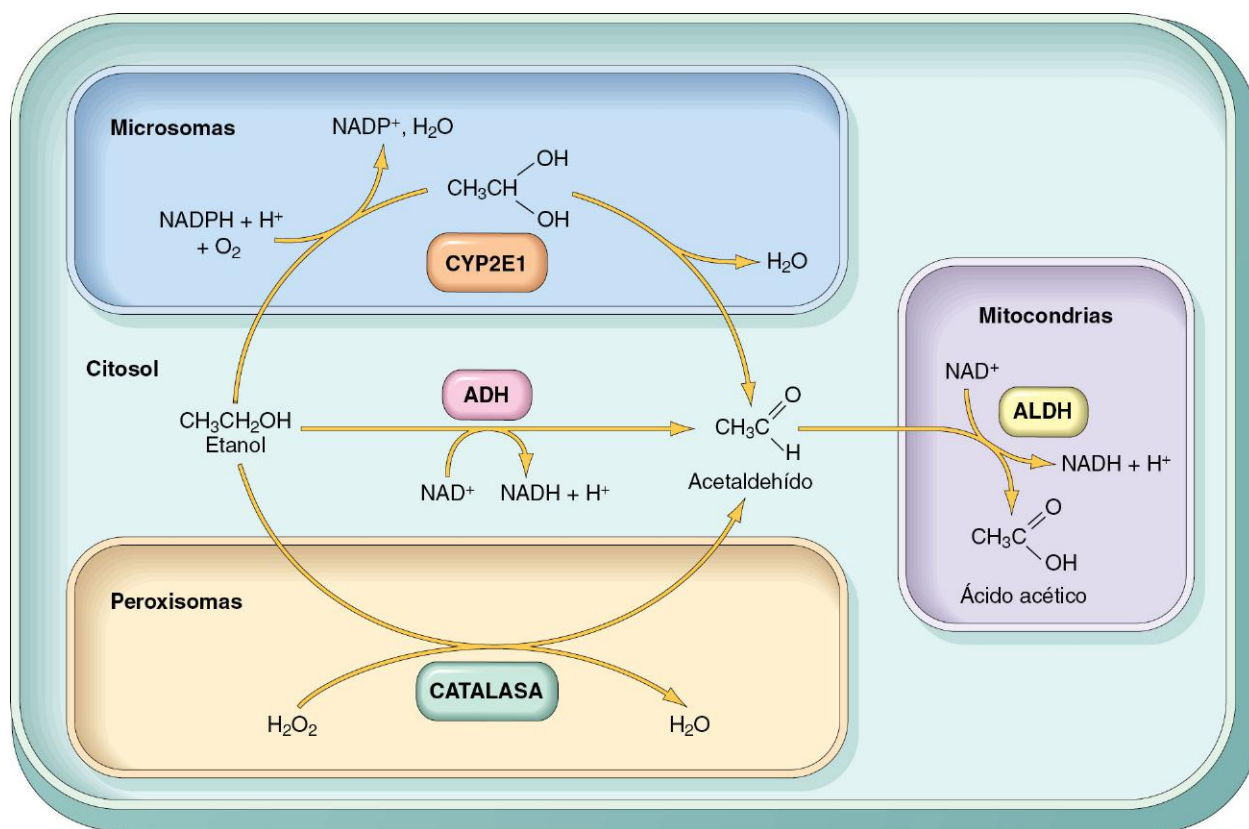


Figura 7-10 Metabolismo del etanol: oxidación de etanol a acetaldehído por tres vías distintas y generación de ácido acético. Obsérvese que la oxidación por la alcohol-deshidrogenasa ocurre en el citosol; que el sistema del citocromo P-450 y su isoforma CYP2E1 están localizados en el retículo endoplásmico (microsomas), y que la catalasa se encuentra en los peroxisomas. La oxidación de acetaldehído por la aldehído deshidrogenasa (ALDH) tiene lugar en las mitocondrias.

(Datos tomados de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD [ed]: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 133.)

Los efectos negativos del abuso de etanol se pueden clasificar como agudos y crónicos. El *alcoholismo agudo* afecta principalmente al SNC, pero también induce lesiones hepáticas y gástricas reversibles. Se acumulan múltiples gotas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos (*cambio graso* o *esteatosis hepática*), incluso cuando la ingestión de alcohol es moderada. El daño gástrico se presenta en forma de *gastritis* y *úlceras agudas*. En el SNC, el alcohol actúa como depresor y afecta, en primer término, a estructuras subcorticales que modulan la actividad cortical cerebral. Por tanto, se estimulan y alteran las conductas corticales, motoras e intelectuales. Cuando las concentraciones sanguíneas van aumentando progresivamente, se deprimen las neuronas corticales y después los centros bulbares inferiores, incluidos los que regulan la respiración. Después, puede producirse una parada respiratoria.

El *alcoholismo crónico* afecta no solo al hígado y al estómago sino también a prácticamente todos los demás órganos y tejidos. Los alcohólicos crónicos presentan una morbilidad significativa y tienen una esperanza de vida más corta, relacionada, principalmente, con los problemas de hígado, del aparato digestivo, del SNC, del sistema cardiovascular y del páncreas.

- El *hígado* es la principal localización de las lesiones crónicas. Además de las ya mencionadas lesiones grasas, el alcoholismo crónico causa hepatitis alcohólica y cirrosis (v. capítulo 15). La cirrosis se asocia a hipertensión portal y a un aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular.
- En el *tubo digestivo*, el alcoholismo crónico produce hemorragia masiva por gastritis, úlcera gástrica o varices esofágicas (asociadas a cirrosis), lo que, en ocasiones, provoca la muerte del paciente.

- En los sujetos con alcoholismo crónico es común la deficiencia de tiamina; las principales lesiones debidas a este déficit son las *neuropatías periféricas* y el *síndrome de Wernicke-Korsakoff* (v. tabla 7-9 y capítulo 22). También se producen atrofia cerebral, degeneración cerebelosa y neuropatía óptica.
- El alcohol presenta efectos diversos sobre el sistema cardiovascular. Las lesiones en el miocardio provocan miocardiopatía congestiva dilatada (*miocardiopatía alcohólica*) (v. capítulo 10). Se ha publicado que el consumo moderado de alcohol (una unidad diaria) incrementa las concentraciones séricas de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) e inhibe la agregación plaquetaria, lo que protege contra la cardiopatía isquémica. No obstante, el consumo intenso, asociado a lesión hepática, provoca una disminución de las concentraciones de HDL, asociado a un aumento de la probabilidad de presentar este tipo de cardiopatía. El alcoholismo crónico también se relaciona con una mayor incidencia de hipertensión.
- El consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de presentar *pancreatitis aguda y crónica* (v. capítulo 16).
- El consumo de etanol durante el embarazo —incluso en cantidades bajas— puede causar *síndrome alcohólico fetal*. Consiste en microcefalia, retraso del crecimiento y anomalías faciales en el recién nacido, junto con una reducción de las funciones mentales en los niños de mayor edad. Aunque es difícil establecer la cantidad de consumo de alcohol capaz de causar el síndrome alcohólico fetal, el consumo durante el primer trimestre de la gestación resulta particularmente nocivo.
- El consumo crónico de alcohol se asocia a un *aumento de la incidencia de cáncer* de la cavidad oral, de esófago y de hígado, así como posiblemente también de cáncer de mama en las

mujeres. Sin embargo, los mecanismos responsables de este efecto carcinógeno no están claros.

- El etanol es una fuente importante de energía, pero a menudo se consume a expensas de los alimentos (calorías vacías). El alcoholismo crónico provoca desnutrición y deficiencias, sobre todo del complejo de vitaminas B.

RESUMEN

Alcohol: metabolización y efectos sobre la salud

- El abuso agudo de alcohol causa somnolencia cuando se alcanzan unas concentraciones sanguíneas de aproximadamente 200 mg/dl. Concentraciones más altas se asocian a estupor y coma.
- El alcohol es oxidado a acetaldehído en el hígado por la alcohol deshidrogenasa, por el sistema del citocromo P-450 y por la catalasa (de menor importancia). El acetaldehído es convertido a acetato en las mitocondrias y se utiliza en la cadena respiratoria.
- La oxidación del alcohol por la alcohol deshidrogenasa causa depleción de NAD, lo que provoca acumulación de grasa en el hígado y acidosis metabólica.
- Los principales efectos del consumo crónico de alcohol son hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis, que causa hipertensión portal y aumenta el riesgo de aparición de carcinoma hepatocelular.
- El consumo crónico de alcohol también provoca hemorragia por gastritis y úlceras gástricas, neuropatía periférica asociada a carencia de tiamina y miocardiopatía alcohólica; asimismo, aumenta el riesgo de presentar pancreatitis aguda y crónica.
- El consumo crónico de alcohol es un factor de riesgo importante respecto a los cánceres de la cavidad oral, de laringe y de esófago. El riesgo aumenta notablemente si existe tabaquismo simultáneo o si se consume tabaco no fumado.

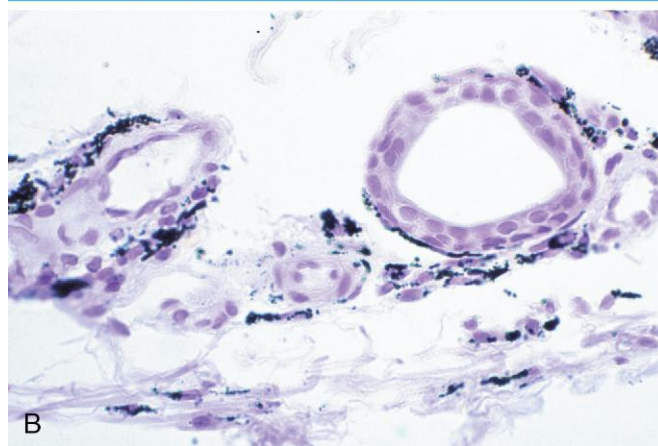


Figura 7-11 Reacción adversa a la minociclina, una tetraciclina de acción prolongada. **A.** Pigmentación grisácea difusa del antebrazo, secundaria a la administración de minociclina. **B.** Depósito dérmico de metabolito del fármaco/hierro/melanina.

(A y B, por cortesía del Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

LESIONES POR FÁRMACOS Y DROGAS

Lesiones por fármacos (reacciones adversas a los medicamentos)

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son los efectos indeseables de los fármacos que se administran en un ámbito terapéutico convencional. Estas reacciones son muy comunes en la práctica de la medicina y se cree que afectan al 7-8% de los pacientes ingresados en un hospital; de ellas, alrededor del 10% son mortales. En la *tabla 7-5* se enumeran los hallazgos patológicos comunes de las RAM y los fármacos implicados con mayor frecuencia. Como se observa en la tabla, muchos de fármacos involucrados en las RAM, como los antineoplásicos, son muy potentes, y la RAM es un riesgo calculado de la dosis que se supone que alcanza el efecto terapéutico máximo. Fármacos utilizados comúnmente como las tetraciclinas de acción prolongada, empleadas para tratar diferentes trastornos, como el acné, pueden producir reacciones locales o sistémicas (*fig. 7-11*). Debido a su uso generalizado, a continuación se describirán detalladamente los estrógenos y los anticonceptivos orales (ACO). Además, el paracetamol y el ácido acetilsalicílico, que son fármacos que no necesitan receta pero

que causan importantes sobredosis, accidental o intencionada, merecen una descripción especial.

Estrógenos exógenos y anticonceptivos orales

Estrógenos exógenos. El tratamiento con estrógenos, en el pasado utilizados principalmente para los síntomas molestos de la menopausia (p. ej., sofocos), se ha empleado extensamente en mujeres posmenopáusicas, con o sin progestágenos, para prevenir o retrasar la progresión de la osteoporosis (v. capítulo 20) y reducir la probabilidad de presentar un infarto agudo de miocardio. Este tratamiento se conoce como *terapia hormonal sustitutiva* (THS). Dado el hecho de que el hiperestrogenismo endógeno aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma de endometrio y, probablemente, de mama, existe una preocupación lógica sobre el uso de la THS. El principal foco de controversia es el beneficio potencial de la misma como protección frente a la cardiopatía isquémica. *Datos recientes han confirmado los efectos adversos de la THS en los cánceres de endometrio y mama, pero no confirman la idea de que protege frente a la cardiopatía isquémica.* Se expone un resumen de los principales efectos adversos de la THS.

- Los resultados de estudios clínicos aleatorizados y controlados demuestran que la THS con estrógenos solos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. El tratamiento estrógeno sin oposición implica un riesgo de presentar carcinoma de endometrio entre 3 y 6 veces mayor después

Tabla 7-5 Algunas reacciones adversas comunes a los medicamentos y sus agentes

Reacción	Causas principales
Discrasias sanguíneas*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia	Antineoplásicos, inmunosupresores y cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina
Cutánea	
Urticaria, máculas, pápulas, vesículas, Petequias, dermatitis exfoliativa, erupciones medicamentosas fijas, pigmentación anómala	Antineoplásicos, sulfamidas, hidantoínas, algunos antibióticos y muchos otros fármacos
Cardíaca	
Arritmias	Teofilina, hidantoínas
Miocardiopatía	Doxorrubicina, daunorrubicina
Renal	
Glomerulonefritis	Penicilamina
Necrosis tubular aguda	Aminoglucósidos, ciclosporina, anfotericina B
Enfermedad tubulointersticial con necrosis papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonar	
Asma	Salicilatos
Neumonía aguda	Nitrofurantoína
Fibrosis intersticial	Busulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepática	
Cambio adiposo	Tetraciclina
Lesión hepatocelular difusa	Halotano, isoniácida, paracetamol
Colestasis	Clorpromacina, estrógenos, anticonceptivos
Sistémica	
Anafilaxia	Penicilina
Síndrome de lupus eritematoso (lupus farmacológico)	Hidralacina, procainamida
Sistema nervioso central	
Acúfenos y vértigo	Salicilatos
Reacciones distónicas agudas y síndrome parkinsoniano	Antipsicóticos fenotiacinas
Depresión respiratoria	Sedantes

*Manifestación de casi la mitad de todas las muertes relacionadas con fármacos.

de 5 años de uso y 10 veces más alto después de 10 años, aunque el riesgo se reduce drásticamente o desaparece cuando se añaden progestágenos a la pauta de tratamiento. Por otro lado, la THS a largo plazo con estrógenos y progestágenos se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar *cáncer de mama*. Es interesante que estos resultados condujesen a un descenso del número de prescripciones de THS, desde 16 millones en 2001 a 6 millones en 2006, una disminución que se acompañó por una reducción evidente del número de diagnósticos nuevos de *cáncer de mama*. Asimismo, parece sensato mencionar que, a los 3 años de seguimiento después de retirar la THS con estrógenos-progestágenos, las mujeres que recibieron estas hormonas continuaban desarrollando *cáncer de mama* con una frecuencia aumentada.

- La THS con estrógenos, con o sin progestágenos, aumenta en varias veces el riesgo de presentar *tromboembolia*, incluidos trombosis venosa profunda, embolia de pulmón e ictus. El aumento es más pronunciado durante los primeros 2 años de tratamiento y se asocia a otros factores de riesgo, como inmovilización, o mutaciones del factor V o de la protrombina.
- Los estrógenos y progestágenos aumentan las concentraciones sanguíneas de las HDL y disminuyen las de las lipoproteínas de baja densidad. A partir de un estudio epidemiológico retrospectivo se pensó que la THS sería

beneficioso como protección frente a la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica. Sin embargo, en estudios prospectivos de gran tamaño y perfectamente controlados no se demostraron tales efectos protectores de la THS frente al infarto de miocardio.

Anticonceptivos orales. Aunque los ACO se han utilizado durante más de 35 años, sigue sin existir un acuerdo sobre su seguridad y sus efectos adversos. Casi siempre contienen un estradiol sintético y una cantidad variable de un progestágeno («ACO combinados»), pero algunos preparados solo contienen progestágenos. Los ACO recetados actualmente contienen una cantidad de estrógenos menor (<50 µg/día) y se asocian claramente a menos efectos secundarios que las formulaciones precedentes. Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos deben interpretarse en función de la dosis. No obstante, existen pruebas razonables que confirman las siguientes conclusiones:

- *Carcinoma de mama.* La opinión prevalente es que los ACO no causan un aumento del riesgo de desarrollar *cáncer de mama*.
- *Cáncer de endometrio y cánceres de ovario.* Los ACO tienen un efecto protector frente a estos tumores.
- *Cáncer de cuello de útero.* Los ACO pueden aumentar el riesgo de presentar carcinomas de cuello de útero en mujeres

infectadas con el virus del papiloma humano (VPH), aunque no está claro si el riesgo aumentado se debe a la actividad sexual.

- **Tromboembolia.** La mayoría de los estudios indican que los ACO, incluidos los preparados más nuevos en dosis bajas (<50 µg de estrógeno), están claramente asociados a un riesgo de tres a seis veces mayor de presentar trombosis venosa y tromboembolia pulmonar por una mayor síntesis hepática de factores de coagulación. Este riesgo puede ser aún mayor con los ACO más nuevos de «tercera generación» que contienen progestágenos sintéticos, especialmente en mujeres portadoras de la mutación del factor V de Leiden. Sin embargo, para situar esta complicación en su contexto, hay que añadir que el riesgo de tromboembolia asociado al uso de ACO es entre dos y seis veces menor que el de tromboembolia asociado al embarazo.
- **Enfermedad cardiovascular.** Existe una considerable incertidumbre sobre el riesgo de presentar aterosclerosis e infarto agudo de miocardio en mujeres que toman ACO. Parece que estos no aumentan el riesgo de desarrollar arteriopatía coronaria en mujeres menores de 30 años o en aquellas de más edad no fumadoras, pero el riesgo aumenta al doble en mujeres mayores de 35 años y fumadoras.
- **Adenoma hepático.** Existe una clara asociación entre el uso de ACO y este raro tumor hepático benigno, especialmente en mujeres de edad que han utilizado ACO durante mucho tiempo. El tumor aparece como una masa grande, solitaria y bien encapsulada.

Evidentemente, los pros y los contras de los ACO deben contemplarse en el contexto de su extensa aplicación y aceptación como forma de anticoncepción que protege frente a los embarazos no deseados.

Paracetamol

En dosis terapéuticas, el paracetamol, un analgésico y antipirético de venta sin receta muy utilizado, es conjugado en el hígado con glucurónido o sulfato. Aproximadamente el 5% o menos del mismo es metabolizado a NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina) mediante el sistema P-450 hepático. Sin embargo, cuando se toma en dosis elevadas, *se acumula NAPQI, lo que causa una necrosis hepática centrolobulillar*. Estos son los mecanismos de lesión producidos por NAPQI: 1) fijación covalente a proteínas hepáticas, y 2) depleción de GSH reducido. Este último mecanismo hace que los hepatocitos sean más susceptibles a la muerte celular causada por las ERO. El intervalo entre la dosis terapéutica usual (0,5 g) y la tóxica (15-25 g) es muy amplio, por lo que el uso del fármaco suele ser muy seguro. No obstante, en niños se observan casos de sobredosis accidental y en los adultos no son raros los intentos de suicidio con este fármaco, sobre todo en el Reino Unido. Los efectos tóxicos son náuseas, vómitos, diarrea y, a veces, shock, seguidos de ictericia al cabo de pocos días. En sus primeros estadios, las sobredosis de paracetamol se tratan mediante la administración de *N*-acetilcisteína, que restaura el GSH. En los casos de sobredosis grave, aparece insuficiencia hepática y la necrosis centrolobulillar se extiende a todos los lóbulos, por lo que se hace necesario el trasplante hepático para salvar la vida del paciente. Algunos sujetos muestran evidencias de lesión renal simultánea.

Ácido acetilsalicílico

La sobredosis de ácido acetilsalicílico puede deberse a una ingestión accidental en niños pequeños o a un intento de suicidio en adultos. Las principales consecuencias adversas son metabólicas, con escasas alteraciones morfológicas. En primer

lugar, *aparece alcalosis respiratoria, seguida de acidosis metabólica*, cuyo desenlace a menudo es mortal. Las dosis letales pueden ser de tan solo 2-4 g en niños y de 10-30 g en adultos, aunque se han descrito supervivencias después de dosis hasta cinco veces mayores.

Puede desarrollarse una *toxicidad crónica por ácido acetilsalicílico* (salicilismo) en personas que toman 3 g o más al día (la dosis necesaria para tratar trastornos inflamatorios crónicos). El salicilismo crónico se manifiesta por *cefalea, mareo, acúfenos, problemas auditivos, confusión mental, somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea*. Los cambios del SNC pueden progresar hasta convulsiones y coma. El salicilismo crónico tiene varias consecuencias morfológicas. Con mayor frecuencia, se produce una gastritis erosiva aguda (v. capítulo 14), que puede provocar una hemorragia digestiva abierta o encubierta y, en consecuencia, una úlcera gástrica. Simultáneamente con la toxicidad crónica, puede haber una tendencia hemorrágica, ya que el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa plaquetaria y bloquea la capacidad de formar tromboxano A₂, un activador de la agregación plaquetaria. Asimismo, es posible que aparezcan petequias en la piel y en vísceras internas, y la hemorragia puede agravarse por la presencia de úlceras gástricas.

Las mezclas analgésicas comerciales de ácido acetilsalicílico y fenacetina, o de su metabolito activo, el paracetamol, tomadas durante varios años pueden causar nefritis tubulointersticial con necrosis papilar renal, conocida como *nefropatía por analgésicos* (v. capítulo 13).

Lesiones por tóxicos no terapéuticos (abuso de drogas)

Por regla general, el abuso de drogas implica el consumo de sustancias que provocan alteraciones mentales más allá de las normas terapéuticas o sociales. La adicción y la sobredosis de drogas constituyen serios problemas de salud pública. En la tabla 7-6 se muestran los fármacos y drogas de consumo más frecuente. A continuación, se describen la cocaína, la heroína y la marihuana, y se hace una breve mención de otras.

Cocaína

En 2008, los datos de la National Survey on Drug Use and Health permitieron estimar que había 1,9 millones de usuarios de cocaína en EE. UU., de los cuales aproximadamente el 15-20% eran usuarios de crack. El consumo era mayor en los adultos de 18 a 25 años, de los cuales el 1,5% refirieron haber tomado cocaína en el último mes. Esta droga, que se extrae de las hojas de la planta de coca, se prepara como un polvo hidrosoluble, clorhidrato de cocaína, pero, cuando se vende en la calle, se corta con polvos de talco, lactosa y otras sustancias de aspecto similar. La cristalización del alcaloide puro del clorhidrato de cocaína da lugar a las pepitas de crack (que reciben su nombre del ruido que hacen cuando estallan al calentarse). Las acciones farmacológicas de la cocaína y del crack son idénticas, aunque el último es mucho más potente. Ambas formas pueden esnifarse, fumarse después de mezclarse con tabaco, ingerirse, o inyectarse por vía subcutánea o intravenosa.

La cocaína produce una sensación de euforia intensa y de alerta mental, lo que la convierte en una de las drogas más adictivas. En los modelos experimentales, los animales presionarán una palanca más de 1.000 veces, y se olvidarán de comer y beber para obtener la droga. En cuanto a los usuarios de cocaína, la dependencia psicológica es muy intensa, aunque no parece acompañarse de dependencia física. El deseo compulsivo es

Tabla 7-6 Fármacos y drogas más comunes

Clase	Diana molecular	Ejemplo
Opiáceos opioides	Receptor de opiáceos Mu (agonista)	Heroína, hidromorfona Oxicodona Metadona
Sedantes-hipnóticos	Receptor de GABA _A (agonista)	Barbitúricos Etanol Metacualona Glutetimida Etclorvinol
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonista) Receptores de serotonina (toxicidad)	Cocaína Anfetamina 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (es decir, «éxtasis»)
Fármacos tipo fenciclidina	Vía del receptor NMDA glutamato (antagonista)	Fenciclidina (PCP) (es decir, «polvo de ángel») Ketamina
Cannabinoides	Receptores cannabinoides CBI (agonista)	Marihuana Hachís
Nicotina	Receptor acetilcolina nicotina (agonista)	Productos del tabaco
Alucinógenos	Receptores de la serotonina 5-HT ₂ (agonista)	Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

5-HT₂, 5-hidroxitriptamina; CBI, receptor de los cannabinoides de tipo I; GABA, ácido γ-aminobutírico; NMDA, N-metil-D-aspartato; PCP, 1-(1-fenilciclohexil)piperidina. Datos tomados de Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. *JAMA* 286:2586, 2001.

particularmente intenso en los primeros meses de abstinencia y puede reaparecer durante años. La sobredosis aguda produce convulsiones, arritmias cardíacas y parada respiratoria. Algunas de las manifestaciones más importantes de la intoxicación por cocaína son las siguientes:

- **Efectos cardiovasculares.** Los efectos físicos más graves de la cocaína guardan relación con su acción aguda sobre el sistema cardiovascular. La cocaína es un simpaticomimético (fig. 7-12) que actúa tanto en el SNC, donde bloquea la recaptación de dopamina, como en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, en las que bloquea la recaptación de adrenalina y noradrenalina, a la vez que estimula la liberación presináptica de esta última. El efecto neto es la acumulación de ambos neurotransmisores en la sinapsis y la estimulación excesiva de la neurona, que se manifiestan con *taquicardia*, *hipertensión* y *vasoconstricción periférica*. La cocaína también induce *isquemia miocárdica* de mecanismo multifactorial. Provoca *vasoconstricción de las arterias coronarias* y favorece la formación de trombos al facilitar la agregación plaquetaria. El tabaquismo potencia el vasoespasmo coronario inducido por cocaína. Por tanto, la cocaína a menudo desencadena un proceso de isquemia miocárdica, ya que aumenta la demanda miocárdica de oxígeno por su efecto simpaticomimético y, al mismo tiempo, reduce el flujo sanguíneo coronario por su efecto vasoconstrictor. El resultado puede ser un infarto de miocardio. La cocaína también puede precipitar la aparición de *arritmias mortales*, por potenciar la actividad simpática, así como por alterar el transporte iónico normal (K⁺, Ca²⁺ y Na⁺) en el miocardio. Estos efectos tóxicos no están necesariamente relacionados con la dosis y podría producirse un episodio mortal con el primer consumo de una dosis que habitualmente altera el estado de ánimo.
- **Efectos sobre el SNC.** Los efectos más comunes sobre el SNC son *hiperpirexia* (al parecer causada por aberraciones de las vías dopaminérgicas que controlan la temperatura corporal) y convulsiones.

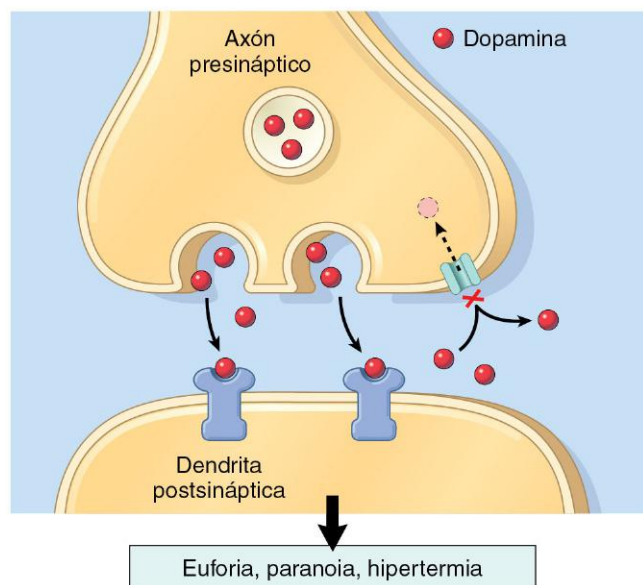
- **Efectos sobre el feto.** En las mujeres embarazadas, la cocaína disminuye el flujo sanguíneo a la placenta, por lo que provoca hipoxia fetal y aborto espontáneo. El feto de las embarazadas que son consumidoras crónicas de cocaína presenta alteraciones neurológicas.
- **Consumo crónico de cocaína.** El consumo crónico causa: 1) perforación del tabique nasal en los consumidores por vía nasal; 2) disminución de la capacidad de difusión pulmonar en los que inhalan el humo, y 3) aparición de miocardiopatía dilatada.

Heroína

La heroína es un opioide adictivo derivado de la planta amapola y guarda una estrecha relación con la morfina. Sus efectos son aún más nocivos que los de la cocaína. Se calcula que casi 4 millones de personas en EE. UU. han consumido heroína al menos una vez, y en 2008 más de 400.000 personas lo hicieron en algún momento a lo largo del año. En la calle se vende cortada (diluida) con otra sustancia (a menudo, talco o quinina), por lo que el tamaño de la dosis no solo es variable, sino que el comprador habitualmente lo desconoce. El toxicómano se autoinyecta la heroína por vía intravenosa o subcutánea, junto con las sustancias contaminantes que lleva asociadas. Los efectos son variados y pueden consistir en euforia, alucinaciones, somnolencia y sedación. La heroína presenta una amplia variedad de efectos adversos físicos, que se pueden clasificar según su etiología en función de: 1) la acción farmacológica de la sustancia; 2) las reacciones a las sustancias utilizadas para el corte o a contaminantes; 3) las reacciones de hipersensibilidad al fármaco o a sus adulterantes, y 4) las enfermedades que se contraen al compartir las agujas. Algunos de los efectos adversos más importantes de la heroína son los siguientes:

- **Muerte súbita.** La muerte súbita, habitualmente relacionada con la sobredosis, es un riesgo que siempre está presente, porque la pureza de la sustancia es desconocida y puede

SINAPSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



INTERFASE DE LA NEURONA DEL SISTEMA SIMPÁTICO-CÉLULA DIANA

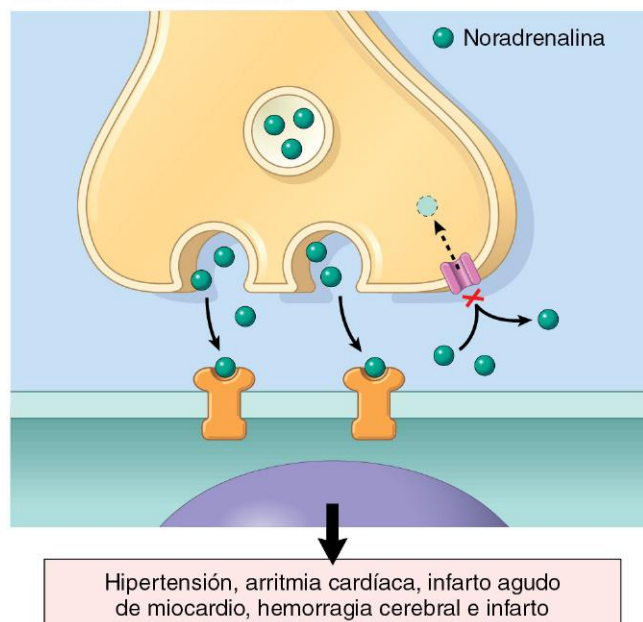


Figura 7-12 Efecto de la cocaína sobre la neurotransmisión. En los sistemas nerviosos central y periférico, el fármaco inhibe la recaptación de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina.

variar entre el 2 y el 90%. En EE. UU. se calcula una incidencia anual de muerte súbita entre los usuarios crónicos en torno al 1-3%. En ocasiones, se debe a la pérdida de tolerancia a la droga, como, por ejemplo, después de un período de reclusión. Entre los mecanismos de muerte están una depresión respiratoria profunda, arritmias y parada cardíaca, y edema de pulmón.

- **Enfermedad pulmonar.** Las complicaciones pulmonares consisten en edema, embolia séptica, abscesos de pulmón, infecciones oportunistas y granulomas de cuerpo extraño por talco u otros adulterantes. Aunque los granulomas se presentan principalmente en el pulmón, en ocasiones pueden verse en

el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos de drenaje de los miembros superiores. El estudio con luz polarizada a menudo resalta la presencia de los cristales de talco atrapados, a veces encerrados en el interior de células gigantes de cuerpo extraño.

- **Infecciones.** Las complicaciones infecciosas son frecuentes. Los lugares más afectados son la piel y el tejido subcutáneo, las válvulas cardíacas, el hígado y los pulmones. En una serie de pacientes adictos ingresados en el hospital, más del 10% presentaban endocarditis, que con frecuencia adopta una forma característica que afecta a las válvulas del hemicardio derecho, especialmente a la tricúspide. La mayoría de los casos están producidos por *Staphylococcus aureus*, pero también se deben a hongos y otros microorganismos. La hepatitis vírica es la infección más común entre los adictos y se adquiere al compartir agujas sucias. En EE. UU., esta práctica también ha llevado a una incidencia muy alta de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en drogadictos por vía intravenosa.
- **Lesiones cutáneas.** Las lesiones cutáneas son, probablemente, el signo más revelador de la adicción a la heroína. Entre los cambios agudos se encuentran abscesos, celulitis y ulceraciones por las inyecciones subcutáneas. Las secuelas habituales de inoculaciones intravenosas repetidas son cicatrización en los puntos de inyección, hiperpigmentación en las venas más utilizadas para inyectarse la droga y venas trombosadas.
- **Problemas renales.** La nefropatía es un peligro relativamente común. Las dos formas encontradas con mayor frecuencia son amiloidosis (en general, secundaria a infecciones cutáneas) y glomeruloesclerosis focal; ambas producen proteinuria intensa y síndrome nefrótico.

Marihuana

La marihuana, o «maría», es la droga ilegal más utilizada. En 2008 se calculó que más de 100 millones de personas habían consumido esta sustancia en EE. UU. a lo largo de su vida, y más de 15 millones (6,1% de la población) admitieron su uso durante el mes precedente. Está formada por las hojas de *Cannabis sativa*, que contiene la sustancia psicoactiva Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Cuando se fuma, se absorbe alrededor del 5-10% del contenido de THC. A pesar de los numerosos estudios realizados, sigue sin resolverse la cuestión principal de si la droga tiene efectos adversos físicos y funcionales persistentes. Algunos de los efectos anecdóticos indeseables pueden ser reacciones alérgicas o idiosincrásicas, o pueden estar relacionadas con los contaminantes de los preparados más que con los efectos farmacológicos de la marihuana. Por otro lado, dos efectos beneficiosos del THC son su capacidad para disminuir la presión intraocular en el glaucoma y para combatir las náuseas intratables secundarias a la quimioterapia antineoplásica.

Se han estudiado a fondo las consecuencias orgánicas y funcionales de la marihuana en el SNC. Claramente, su uso altera la percepción sensorial y la coordinación motora, pero estos efectos agudos suelen desaparecer en 4-5 h. Con el uso continuado, estos cambios pueden progresar a alteraciones cognitivas y psicomotoras, como incapacidad para juzgar el tiempo, la velocidad y la distancia. Entre adolescentes, estos cambios con frecuencia conducen a accidentes de automóvil. La marihuana aumenta la frecuencia cardíaca y, a veces, la presión arterial, y puede causar angina en una persona con enfermedad coronaria.

El consumo crónico de marihuana fumada afecta a los pulmones. Se han descrito laringitis, faringitis, bronquitis, tos, ronquera, síntomas parecidos al asma y obstrucción leve pero

significativa de las vías respiratorias. En comparación con fumar un cigarrillo de tabaco, al fumar uno de marihuana, se inhala y retiene en el pulmón tres veces más alquitrán. Probablemente esto guarda relación con el aumento del volumen de la bocanada de humo, la inhalación más profunda y aguantar más tiempo la respiración.

Otras drogas

La variedad de sustancias que han probado las personas que buscan «nuevas experiencias» (subidones, bajones e incluso «experiencias extracorpóreas») desafía a la inteligencia. Entre estas drogas están varios estimulantes, depresores, analgésicos y alucinógenos. Entre ellos, podemos citar el 1-(1-fenilciclohexil) piperidina (PCP), o fenciclidina, y la ketamina (fármacos anestésicos relacionados); la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), el alucinógeno más potente conocido; el «éxtasis» (3,4-metilenodioximetanfetamina [MDMA]), y la oxicodona (un opiáceo). No sabemos mucho acerca de los efectos nocivos de muchas de estas sustancias a largo plazo. En el momento del consumo, el LSD tiene efectos impredecibles en el estado de ánimo, el afecto y el pensamiento, que a veces provocan conductas extravagantes y peligrosas. El uso crónico de éxtasis puede deplecionar la serotonina del SNC y provocar trastornos del sueño, depresión, ansiedad y conducta agresiva.

RESUMEN

Lesiones por fármacos y drogas

- Las lesiones pueden deberse al uso terapéutico de fármacos (reacciones adversas a los medicamentos) o de agentes no terapéuticos (drogas).
- Los fármacos más consumidos son antineoplásicos, tetraciclinas de acción prolongada y otros antibióticos, la THS, los ACO, el paracetamol y el ácido acetilsalicílico.
- La THS aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio, cáncer de mama y tromboembolia, pero al parecer protege frente a la cardiopatía isquémica. Asimismo, los ACO tienen un efecto protector sobre el cáncer de ovario y de endometrio, pero aumentan el riesgo de presentar tromboembolia y adenomas hepáticos.

- La sobredosis de paracetamol se asocia a necrosis hepática centrolobulillar con insuficiencia hepática. Los efectos tóxicos precoces pueden prevenirse mediante la administración de agentes que restauren las concentraciones de GSH. El ácido acetilsalicílico bloquea la producción de tromboxano A_2 , y produce úlceras gástricas y hemorragia.
- Las drogas más comunes son sedantes hipnóticos (barbitúricos, etanol), estimulantes psicomotores (cocaína, anfetamina, éxtasis), opioides (heroína, metadona, oxicodona), alucinógenos (LSD, mescalina) y cannabinoides (marihuana, hachís).

LESIONES POR AGENTES FÍSICOS

La lesión inducida por agentes físicos se divide en los siguientes grupos: traumatismo mecánico, lesión térmica, lesión eléctrica y lesión producida por radiaciones ionizantes. Se considera cada tipo por separado.

Traumatismo mecánico

Las fuerzas mecánicas pueden causar diversas formas de daño. El tipo de lesión depende de la forma del objeto que colisiona, el grado de energía descargada con el impacto y los tejidos u órganos que soportan el impacto. Las lesiones óseas y craneales producen una lesión excepcional y se explican en otra parte de esta obra (v. capítulo 22). Todos los tejidos blandos reaccionan de forma similar a las fuerzas mecánicas, y los patrones de lesión pueden dividirse en abrasiones, contusiones, laceraciones, y heridas incisas y punzantes (fig. 7-13).

MORFOLOGÍA

Una **abrasión** es una herida producida por rascado o roce, que comporta la eliminación de la capa superficial. Las abrasiones cutáneas pueden eliminar solo la capa epidérmica. Una **contusión**, o hematoma, es una herida producida habitualmente por un objeto romo, y se caracteriza por una lesión de los vasos sanguíneos y extravasación de la sangre en los tejidos. Una **laceración** es un desgarramiento lesivo del tejido

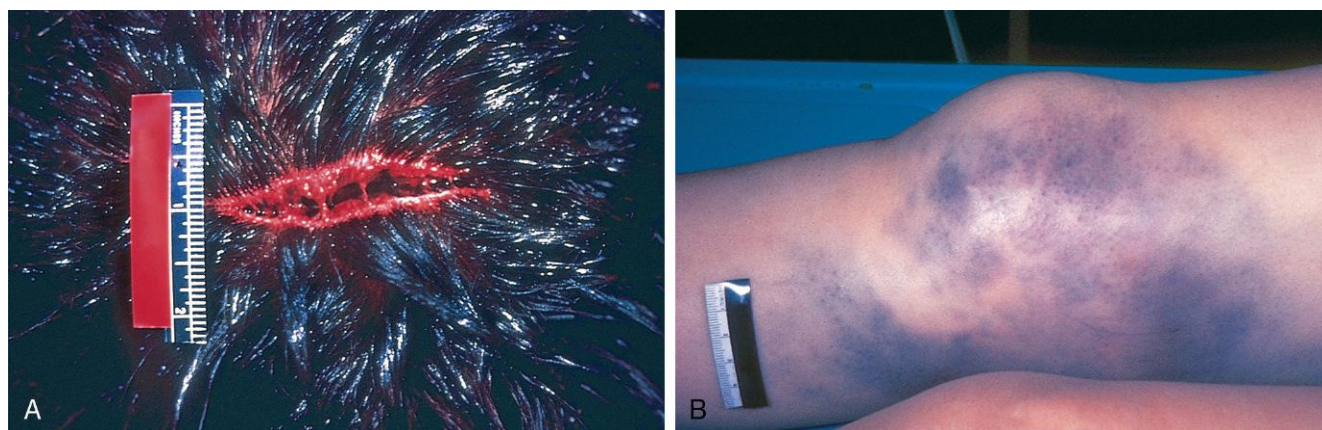


Figura 7-13 A. Laceración del cuero cabelludo; se aprecian bandas cruzadas de tejido fibroso. **B.** Contusión debido a traumatismo contuso. La piel está íntegra, pero existe hemorragia de vasos subcutáneos, lo que causa una extensa decoloración.

(A y B, tomado del archivo docente del Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

causado por la aplicación de una fuerza por un objeto romo. A diferencia de una incisión, los tejidos sanguíneos emisarios están intactos en la mayoría de los casos y los bordes son recortados e irregulares. Una **herida incisa** es la provocada por un instrumento afilado. Los vasos sanguíneos emisarios están cortados. Una **herida punzante** está causada por un instrumento largo y estrecho; es **penetrante** cuando el instrumento rasga el tejido, y perforante cuando atraviesa un tejido para crear también una herida de salida. Las heridas de bala son formas especiales de heridas punzantes que muestran características distintivas importantes para el forense. Por ejemplo, una herida de una bala disparada cerca deja quemaduras de la pólvora, a diferencia de una disparada a más de 1,2-1,5 m.

Una de las causas más comunes de lesión mecánica es el **accidente de tráfico**. Las lesiones normalmente sufridas derivan de: 1) golpearse en una parte del interior del vehículo o ser golpeado por objetos que entran en el compartimento del pasajero durante el choque, como partes del motor; 2) ser despedido del vehículo, o 3) quedar atrapado en un vehículo en llamas. El patrón de la lesión se relaciona con uno o los tres mecanismos. Por ejemplo, en una colisión frontal, un patrón común de lesión que padece el conductor que no lleva puesto el cinturón de seguridad es un traumatismo craneal (impacto del parabrisas), del tórax (impacto de la columna de dirección) y de las rodillas (impacto del salpicadero). En estas condiciones, entre las lesiones torácicas comunes se encuentran fracturas de esternón y costillas, contusiones cardíacas, y laceraciones aórticas y, con menor frecuencia, de bazo e hígado. Por tanto, al atender a la víctima de un accidente de tráfico, es fundamental recordar que las abrasiones, las contusiones y las laceraciones externas suelen acompañarse de heridas internas. En muchos casos, no existe ningún signo externo de lesión interna grave.

Lesión térmica

El exceso de calor o de frío es una causa importante de lesión. Las quemaduras son muy comunes y se describen en primer lugar; después, se realiza una breve descripción de la hipotermia y la hipotermia.

Quemaduras térmicas

En EE. UU., las quemaduras causan 5.000 muertes al año y producen una hospitalización 10 veces mayor que la de muchas personas. Muchas víctimas son niños, con frecuencia escaldados por líquidos calientes. Por suerte, desde los años setenta se han observado descensos importantes de las tasas de mortalidad y de la duración de los ingresos hospitalarios. Estas mejoras se han conseguido gracias a un mejor conocimiento de los efectos sistémicos de las quemaduras masivas, así como a los descubrimientos de mejores formas para prevenir la infección de las heridas y facilitar la curación de las superficies cutáneas.

La importancia clínica de las quemaduras depende de las siguientes e importantes variables:

- Profundidad
- Porcentaje de superficie corporal afectada
- Posible presencia de lesiones internas por inhalación de vapores calientes y tóxicos
- Inmediatez y eficacia del tratamiento, especialmente control hidroelectrolítico y prevención o control de las infecciones de las heridas

Una **quemadura de espesor total** comporta la destrucción absoluta de la epidermis y de la dermis, con pérdida de los anejos cutáneos que habrían aportado las células para la regeneración epitelial. A este grupo pertenecen las quemaduras de tercer y cuarto grado. En las **quemaduras de espesor parcial** se conservan al menos las porciones más profundas de los anejos cutáneos. Entre ella se encuentran las quemaduras de primer grado (solo afectación epitelial) y de segundo grado (afectan a la epidermis y a la dermis superficial).

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, las **quemaduras de espesor total (dermis y epidermis)** aparecen blancas o carbonizadas, secas y con anestesia (como consecuencia de la destrucción de las terminaciones nerviosas), mientras que las de **espesor parcial (epidermis)** se aprecian rosas o moteadas en función de la profundidad, con ampollas y dolorosas. En el estudio histológico de los tejidos desvitalizados se evidencia necrosis coagulativa adyacente a un tejido vital, en la que se acumulan con rapidez células inflamatorias y un exudado muy intenso.

A pesar de la mejora continua del tratamiento, toda quemadura que supere el 50% de la superficie corporal total, sea superficial o profunda, es grave y potencialmente mortal. Con quemaduras en más del 20% de la superficie corporal, existe un rápido desplazamiento de líquidos corporales hacia los compartimentos intersticiales, en el lugar de la quemadura y a nivel sistémico, que puede producir un **shock hipovolémico** (v. capítulo 3). Debido a que se pierden proteínas de la sangre hacia el tejido intersticial, el edema generalizado, incluido el **edema pulmonar**, puede ser grave.

Otra consideración importante es el grado de lesión de las vías respiratorias y de los pulmones. La **lesión por inhalación** es frecuente en personas que han quedado atrapadas en edificios en llamas y puede deberse al efecto directo del calor en la boca, la nariz y las vías respiratorias superiores o por la inhalación de aire caliente y de gases del humo. Los gases hidrosolubles, como el cloro, los óxidos de azufre y el amoníaco, pueden reaccionar con agua y formar ácidos o bases, especialmente en las vías respiratorias superiores, y, por tanto, producir inflamación y edema, que pueden comportar una obstrucción respiratoria parcial o completa. Es más probable que los gases liposolubles, como el óxido nítrico y productos de plásticos quemados, alcancen las vías respiratorias más profundas, produciendo así una neumonía. A diferencia del shock, que se desarrolla en horas, las manifestaciones pulmonares pueden no presentarse hasta pasadas 24-48 h.

La **insuficiencia orgánica por septicemia** sigue siendo la principal causa de muerte en los pacientes quemados. El lugar de la quemadura es representa una zona propicia para el crecimiento de microorganismos; el suero y los restos celulares aportan nutrientes, y la lesión de la quemadura afecta al flujo sanguíneo, por lo que bloquea las respuestas inflamatorias efectivas. El agente causal más común es el microorganismo oportunista *Pseudomona aeruginosa*, pero también pueden ser cepas resistentes a los antibióticos de bacterias intrahospitalarias comunes, como *S. aureus* y hongos, especialmente especies de *Candida*. Además, las defensas celulares y humorales contra las infecciones resultan afectadas, y las funciones

linfocítica y fagocítica también están alteradas. La diseminación bacteriémica directa y la liberación de sustancias tóxicas, como endotoxinas del lugar, tienen consecuencias funestas. La **neumonía** o el **shock séptico** con **insuficiencia renal** y/o el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (v. capítulo 12) son las secuelas graves más comunes.

Otro efecto fisiopatológico muy importante de las quemaduras es el desarrollo de un estado hipermetabólico, con pérdida excesiva de calor y una necesidad aumentada de soporte nutricional. Se calcula que, cuando se ha quemado más del 40% de la superficie corporal total, la tasa metabólica en reposo puede ser dos veces mayor.

Hipertermia

La exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas puede producir calambres por el calor, agotamiento por el calor y golpe de calor.

- Los *calambres por el calor* se deben a la pérdida de electrolitos por la sudoración. Los calambres de los músculos voluntarios, normalmente asociados a un ejercicio intenso, son el rasgo característico. Los mecanismos disipadores de calor pueden mantener la temperatura central del cuerpo.
- El *agotamiento por el calor* probablemente sea el síndrome hipotérmico más común. Tiene un inicio súbito, con postración y colapso, y se debe al fracaso del sistema cardiovascular para compensar la hipovolemia, secundaria a una depleción hídrica. Después de un período de colapso, normalmente breve, el equilibrio se restablece espontáneamente.
- El *golpe de calor* se asocia a temperaturas ambientales altas y a una elevada humedad. Los mecanismos termorreguladores fracasan, el sudor cesa y la temperatura central aumenta. En el ámbito clínico, una temperatura rectal de 41,1 °C o mayor se considera un signo pronóstico grave y la tasa de mortalidad en estos pacientes supera el 50%. El mecanismo subyacente se basa en la intensa vasodilatación periférica generalizada, con mezcla de sangre periférica y descenso del volumen circulante efectivo. Puede producirse necrosis muscular y miocárdica. Son frecuentes las arritmias, la coagulación intravascular diseminada y otros efectos sistémicos. Los ancianos, los pacientes con enfermedad cardiovascular y las personas sanas sometidas a situaciones de estrés físico (como los deportistas jóvenes y los reclutas) son los más susceptibles a sufrir un golpe de calor.
- Aunque suena a algo parecido, la *hipertermia maligna* no se debe a la exposición a una temperatura alta. Es una situación genética que se produce como consecuencia de mutaciones en genes, como el de la proteína RYR1, que controlan las concentraciones de calcio en las células del músculo esquelético. En las personas afectadas, la exposición a algunos anestésicos durante la cirugía puede desencadenar un rápido aumento de las concentraciones de calcio en el músculo esquelético, que, a su vez, provoca rigidez muscular y aumenta la producción de calor. La hipertermia resultante tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 80% sin tratamiento, que disminuye a menos del 5% si la afección se reconoce y se administran con prontitud relajantes musculares.

Hipotermia

La exposición prolongada a una temperatura ambiente baja provoca hipotermia. La situación se ve con demasiada frecuencia en indigentes alcohólicos, en los que una ropa mojada o inadecuada y la dilatación de los vasos superficiales, producida como

consecuencia de la ingestión del alcohol, aceleran el descenso de la temperatura corporal. La pérdida de conciencia se produce aproximadamente a 32,3 °C, seguida de bradicardia y fibrilación auricular con temperaturas centrales más bajas.

El enfriamiento o la congelación de células y tejidos provocan lesiones por dos mecanismos:

- Los *efectos directos* parecen estar mediados por alteraciones físicas dentro de las células y concentraciones altas de sal relacionadas con la cristalización del agua intracelular y extracelular.
- Los *efectos indirectos* son consecuencia de variaciones circulatorias que son distintas en función de la velocidad y de la duración del descenso de la temperatura. Un enfriamiento que se desarrolla lentamente puede inducir vasoconstricción y un aumento de la permeabilidad, lo que provoca edema. Tales cambios son típicos en el «pie de las trincheras». Después, pueden aparecer atrofia y fibrosis. También es posible que se produzca una caída brusca e intensa de la temperatura, y que la vasoconstricción y el aumento de la viscosidad de la sangre en la zona provoquen una lesión isquémica y alteraciones degenerativas de los nervios periféricos. En tal situación, la lesión vascular y el aumento de la permeabilidad con exudación solo son evidentes durante el recalentamiento. Si el período de isquemia se prolonga, se pueden producir cambios hipóxicos e infartos en los tejidos afectados (p. ej., gangrena de los pies o de los dedos de los pies).

Lesión eléctrica

Las lesiones eléctricas, que pueden causar la muerte, son provocadas por corrientes de bajo voltaje (es decir, en casa o en el trabajo) o de alto voltaje de líneas de alta tensión o rayos. Las lesiones son de dos tipos: 1) quemaduras, y 2) fibrilación ventricular o insuficiencia del centro cardíaco y respiratorio, por alteración de los impulsos eléctricos normales. El tipo de lesión, y la gravedad y la extensión de la quemadura dependen del amperaje y de la trayectoria de la corriente eléctrica en el cuerpo.

El voltaje en el ámbito doméstico y laboral (120 o 220 V) es bastante alto, y con una resistencia baja en la zona de contacto (igual que cuando la piel está mojada) puede pasar suficiente corriente al cuerpo como para causar una lesión grave, como una fibrilación ventricular. Si el flujo de corriente continúa, generará el calor necesario para que se produzcan quemaduras en el lugar de entrada y salida, además de en órganos internos. Una característica importante de la corriente alterna, el tipo disponible en la mayoría de hogares, es que induce un espasmo muscular tetánico, de forma que, cuando se coge un cable o un interruptor, es probable que se produzca una aprehensión irreversible, prolongando así el período del flujo de corriente. Esto conlleva una mayor probabilidad de que se desarrollen quemaduras eléctricas extensas y, en algunos casos, un espasmo de los músculos de la pared torácica, que produciría la muerte por asfixia. Las corrientes generadas de fuentes de alto voltaje causan un daño similar; sin embargo, debido a los grandes flujos de corriente producidos, es más probable que se provoquen la parálisis de los centros medulares y quemaduras extensas. Los rayos son una causa clásica de lesión eléctrica de alto voltaje.

Lesiones producidas por radiaciones ionizantes

La *radiación* es una energía que viaja en forma de ondas o de partículas a gran velocidad y comprende un amplio intervalo de energías que abarcan el espectro electromagnético; las radiaciones pueden ser ionizantes o no ionizantes. La energía de

la radiación no ionizante (como la luz ultravioleta [UV], la luz infrarroja, las microondas y las ondas de sonido) mueve los átomos de una molécula o provoca su vibración, pero no es suficiente para separar los electrones de los átomos. En cambio, la radiación ionizante posee la energía necesaria para separar electrones unidos fuertemente. La colisión de estos electrones libres con otros átomos libera electrones en una cascada reactiva conocida como *ionización*. Las principales fuentes de radiaciones ionizantes son: 1) rayos X y rayos γ , que son ondas electromagnéticas de muy altas frecuencias, y 2) neutrones de alta energía, las partículas α (formadas por dos protones y dos neutrones) y las partículas β (que, en esencia, son electrones). Cerca del 18% de la dosis total de radiación ionizante que recibe la población de EE. UU. está relacionada con la atención de la salud y es producida, principalmente, por dispositivos médicos y de radioisótopos.

La radiación ionizante es indispensable en la práctica médica, pero su aplicación constituye una espada de doble filo. En este caso, la radiación se usa para el tratamiento del cáncer, para el diagnóstico radiológico y en forma de radioisótopos diagnósticos o terapéuticos, aunque también tiene efectos *mutágenos*, *carcinógenos* y *teratógenos*. Para expresar la exposición, la absorción y la dosis de la radiación ionizante se utilizan los términos siguientes:

- El *curio* (Ci) representa la desintegración por segundo de un radionúclido que se desintegra espontáneamente (radioisótopo). Un Ci es igual a $3,7 \times 10^{10}$ desintegraciones por segundo.
- El *gray* (Gy) expresa la energía absorbida por un tejido diana y corresponde a la absorción de 10^4 ergios por gramo de tejido. Un centigray (cGy), que es la absorción de 100 ergios por gramo de tejido, equivale a la exposición del tejido a 100 rads (R) (del inglés *radiation absorbed dose*, «radiación absorbida»). En el lenguaje médico, el cGy ya ha sido reemplazado por el rad.
- El *sievert* (Sv) es una unidad de dosis equivalente que depende de efectos más biológicos que físicos de la radiación (reemplaza a tal fin a una unidad denominada rem). Para la misma dosis absorbida, hay varios tipos de radiación que difieren en la extensión del daño que producen. La dosis equivalente controla esta variación y proporciona una unidad de medida uniforme. La dosis equivalente (expresada en sieverts) corresponde a la dosis absorbida (expresada en grays) multiplicada por la efectividad biológica relativa de la radiación. La efectividad biológica depende del tipo de radiación, del tipo y del volumen del tejido expuesto, y de la duración de la exposición, así como de otros factores biológicos (descritos a continuación). La dosis efectiva de los rayos X, de la tomografía computarizada (TC) y de otros procedimientos radiológicos y de medicina nuclear suele expresarse en milisieverts (mSv).

Además de las propiedades físicas de la radiación, sus efectos biológicos dependen fundamentalmente de las siguientes variables:

- *Velocidad de administración*. La velocidad de administración modifica significativamente el efecto biológico. Aunque el efecto de la energía radiante es acumulativo, la administración en dosis divididas permite que las células reparen parte del daño en los intervalos. Por tanto, las dosis fraccionadas de la energía radiante tienen un efecto acumulado solo en la medida en que la reparación que se produce durante los intervalos sea incompleta. La radioterapia de los tumores explota la capacidad de las células normales de autorrepararse y de recuperarse más rápidamente que las tumorales.
- *Tamaño del campo*. El tamaño de campo expuesto a la radiación tiene una gran influencia en las consecuencias de la misma. El cuerpo puede soportar dosis relativamente grandes

de radiación cuando se administra en campos pequeños y cuidadosamente protegidos, mientras que las dosis más pequeñas administradas en campos más grandes pueden ser letales.

- *Proliferación celular*. Como la radiación ionizante daña el ADN, las células que se dividen con rapidez son más vulnerables a la lesión que las células quiescentes. Excepto en dosis muy altas que deterioran la transcripción del ADN, los daños que sufre este ácido nucleico son compatibles con la supervivencia en las células que no están en división, como las neuronas y las células musculares. No obstante, en las células que se encuentran en fase de división, los mecanismos de control del ciclo celular reconocen las anomalías cromosómicas y otros tipos de mutaciones, con la parada del crecimiento y la apoptosis consiguientes. Por tanto, parece razonable que los tejidos con una tasa elevada de ciclos celulares, como las gónadas, la médula ósea, el tejido linfático y la mucosa del tubo digestivo, sean muy vulnerables a la radiación, y que la lesión se manifieste poco después de la exposición.
- *Hipoxia*. La producción de ERO por radiólisis del agua es el mecanismo más importante por el que la radiación ionizante daña el ADN. Por tanto, la hipoxia tisular, como la que puede existir en el centro de los tumores de crecimiento rápido y vascularización insuficiente, puede reducir la extensión del daño y la eficacia de la radioterapia dirigida contra los tumores.
- *Daño vascular*. El daño que sufren las células endoteliales, que son moderadamente sensibles a la radiación, pueden causar el estrechamiento o la oclusión de los vasos sanguíneos, que provocan alteraciones en la cicatrización, fibrosis y atrofia crónica isquémica. Esos cambios pueden aparecer meses o años después de la exposición. A pesar de la baja sensibilidad de las células cerebrales a la radiación, el daño vascular que se produce después de la radiación puede provocar las manifestaciones tardías de la lesión por radiación en este tejido.

Daño del ADN y carcinogénesis

El objetivo celular más importante de la radiación ionizante es el ADN. El daño que causa la radiación ionizante en el ADN que no es reparado con precisión termina provocando mutaciones que se pueden manifestar años o décadas más tarde en forma de cáncer. La radiación ionizante puede causar muchos tipos de daño en el ADN, como son el daño de las bases, las roturas en una o ambas cadenas, y los enlaces cruzados entre el ADN y las proteínas (fig. 7-14). En las células supervivientes, los defectos simples pueden ser reparables mediante varios sistemas de reparación enzimática contenidos en las células de los mamíferos (v. capítulo 5). Estos sistemas de reparación están relacionados con la regulación del ciclo celular mediante proteínas, como la ATM (del inglés *ataxia-telangiectasia mutated*, «mutada en la ataxia-telangiectasia»), que inicia la transducción de la señal después del daño, y p53, que puede reducir temporalmente la velocidad del ciclo celular; de este modo, se hace posible la reparación del ADN o se desencadena la apoptosis de las células que sean irreparables. No obstante, las roturas de doble cadena pueden persistir sin repararse o la reparación de las lesiones puede ser imprecisa (propensa a errores), lo que da lugar a mutaciones. Si los puntos de control del ciclo celular no son funcionales (p. ej., por una mutación de P53), las células con genomas anómalos e inestables sobrevivirán y podrán expandirse como clones anómalos para, finalmente, formar tumores.

Fibrosis

Una consecuencia común de la radioterapia oncológica es la aparición de fibrosis en los tejidos incluidos en el campo irradiado (fig. 7-15). Aparece al cabo de semanas o meses después

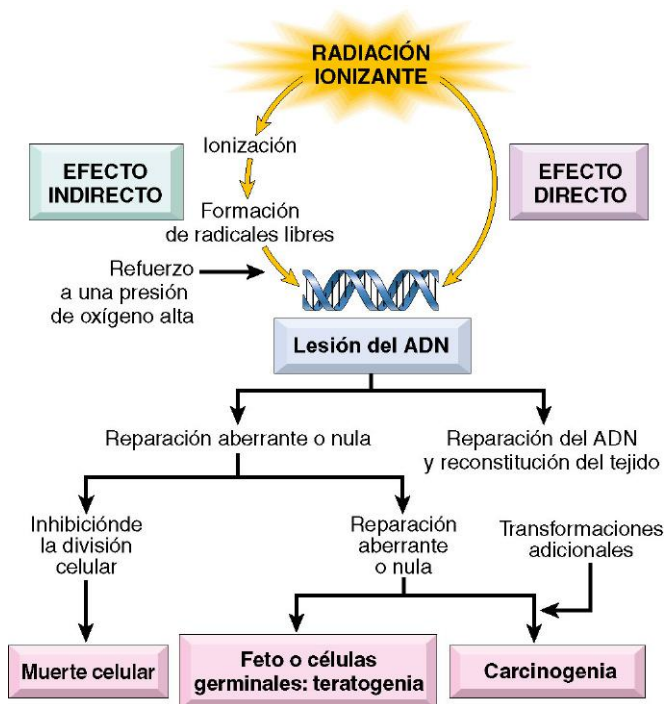


Figura 7-14 Efecto de la radiación ionizante sobre el ADN y sus consecuencias. Los efectos sobre el ADN pueden ser directos o, sobre todo, indirectos (mediante la formación de radicales libres).

de la irradiación; las células muertas del parénquima son sustituidas por tejido conjuntivo, y se forman cicatrices y adherencias (v. capítulo 2). Como se ha descrito antes, la radiación ionizante causa lesión vascular y la consiguiente isquemia de los tejidos. Los principales elementos que contribuyen a la aparición de fibrosis inducida por radiación son la lesión vascular, la destrucción de las células madre de los tejidos por las

radiaciones ionizantes, y la liberación de citocinas y quimioquinas que favorecen la reacción inflamatoria y la activación de los fibroblastos.

MORFOLOGÍA

Las células que sobreviven al daño producido por energía radiante muestran una amplia variedad de **cambios estructurales en los cromosomas**, como son deleciones, roturas, translocaciones y fragmentación. El huso mitótico a menudo se vuelve desordenado, y podemos encontrar poliploidía y aneuploidía. Es posible observar la presencia de **tumefacción nuclear**, con condensación y formación de cúmulos de cromatina, así como roturas en la membrana nuclear. Puede producirse **apoptosis**. Es posible que aparezcan células con morfología nuclear anómala, que persistirán durante años, incluidas células gigantes con núcleos pleomorfos o más de un núcleo. Con dosis muy altas de energía radiante, aparecen con rapidez las características que predicen la muerte celular inminente, como la picnosis del núcleo.

Además de afectar al ADN y a los núcleos, la energía radiante induce diversas **lesiones citoplasmáticas**, como edema, alteraciones mitocondriales y degeneración del RE. Hay defectos focales y roturas de la membrana plasmática. El cuadro histopatológico (pleomorfismo celular, formación de células gigantes, y alteraciones del núcleo y de las figuras mitóticas) se asemeja al observado en las células cancerosas y en las irradiadas, un problema que dificulta la evaluación de la posible persistencia de células tumorales en tejidos radiados por parte del anatomopatólogo.

Al microscopio óptico, en los tejidos radiados, las alteraciones vasculares y la fibrosis intersticial son prominentes (v. fig. 7-15). Durante el inmediato período posradiación, los vasos sanguíneos solo muestran una ligera dilatación. Sin embargo, más tarde, o tras dosis más altas, aparecen múltiples lesiones

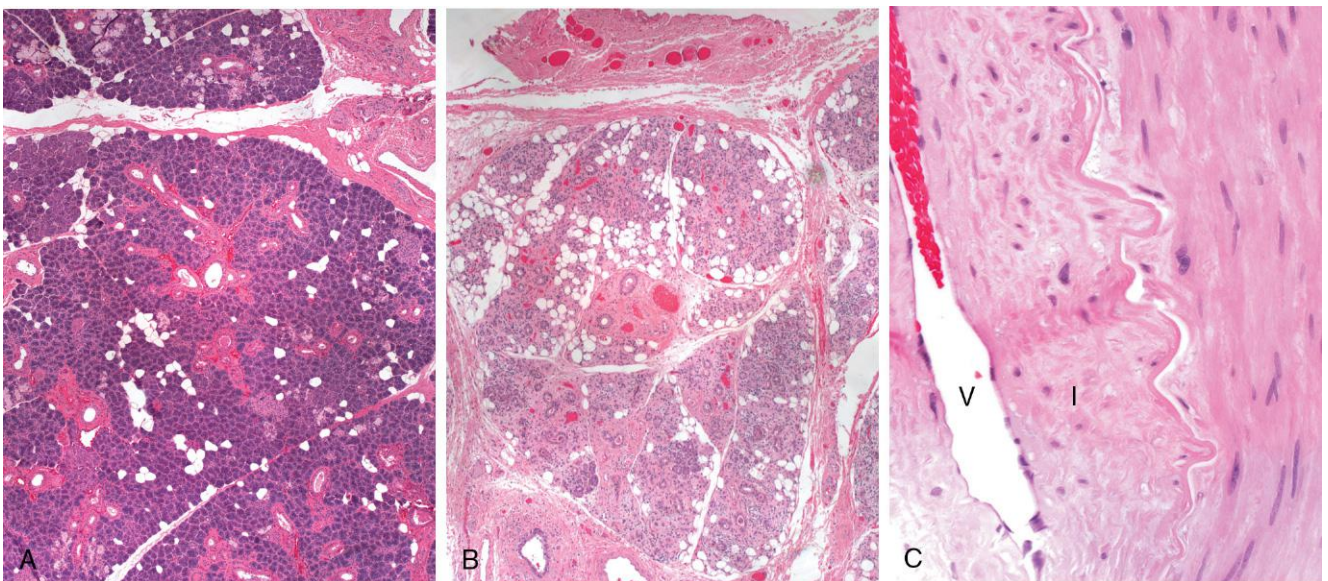


Figura 7-15 Lesiones vasculares y fibrosis de las glándulas salivales, producidas por radioterapia en la región cervical. **A.** Glándula salival normal. **B.** Fibrosis causada por radiación. **C.** Fibrosis y lesiones vasculares (engrosamiento de la capa fibrosa de la íntima y esclerosis arteriolar). I, hipertrofia de la íntima; V, luz del vaso sanguíneo.

(A-C, por cortesía de la Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

degenerativas, como hinchazón y vacuolización de las células endoteliales o incluso disolución y necrosis total de las paredes de pequeños vasos (capilares y vénulas). Puede producirse la rotura o trombosis de los vasos afectados. Posteriormente, en los vasos radiados, se observa proliferación de células endoteliales e hialinización colágena con engrosamiento de la capa media, lo que provoca una intensa estenosis o incluso la obliteración de la luz vascular. En esta fase, en el campo radiado resulta evidente un aumento del colágeno intersticial, que da lugar a la cicatrización y a la contracción del tejido.

Efectos sobre órganos y sistemas

En la figura 7-16 se muestran las principales consecuencias de la radioterapia. Como ya se ha descrito, *los órganos y los tejidos más sensibles son las gónadas, los sistemas hematopoyético y linfático, y la mucosa del tubo digestivo*. En la tabla 7-7 se muestran las dosis umbral estimadas para la aparición de los efectos de exposición aguda a la radiación de diversos órganos. A continuación, describimos las lesiones observadas en los sistemas hematopoyético y linfático, así como los cánceres inducidos por la exposición medioambiental o laboral a las radiaciones ionizantes.

- **Sistemas hematopoyético y linfático.** Los sistemas hematopoyético y linfático son muy sensibles a la radioterapia y merecen especial atención. En dosis elevadas y con campos de exposición grandes, a las pocas horas de la radioterapia aparece una linfocitopenia intensa, junto con una disminución del tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo. La radiación destruye directamente los linfocitos, tanto en sangre circulante como en los tejidos (ganglios, bazo, timo, intestino). En dosis de radiación subletales, se produce una regeneración precoz a partir de progenitores viables, lo que hace que en pocas semanas o meses se normalice el recuento sanguíneo de linfocitos. Aunque, inicialmente, el *recuento de granulocitos* en sangre aumenta, empieza a disminuir al final de la primera semana. Durante la segunda semana, en ocasiones se observan concentraciones cercanas a cero. Si el paciente sobrevive, la normalización del recuento de granulocitos se produce en 2-3 meses. Las *plaquetas* resultan afectadas de modo similar, y el valor mínimo del recuento se alcanza algo antes que el de los granulocitos; la recuperación también se halla diferida. Las *células hematopoyéticas de la médula ósea*, incluidos los precursores de los eritrocitos, son también muy sensibles a la energía radiante. Los eritrocitos son resistentes a la radiación, pero no así los precursores eritrocíticos. Por tanto, la anemia aparece 2-3 semanas después y puede persistir durante meses.
- **Exposición medioambiental y desarrollo de cáncer.** Todas las células capaces de dividirse que hayan sufrido mutaciones pueden convertirse en cancerosas. Por tanto, es posible que se produzca un aumento de la incidencia de neoplasias malignas

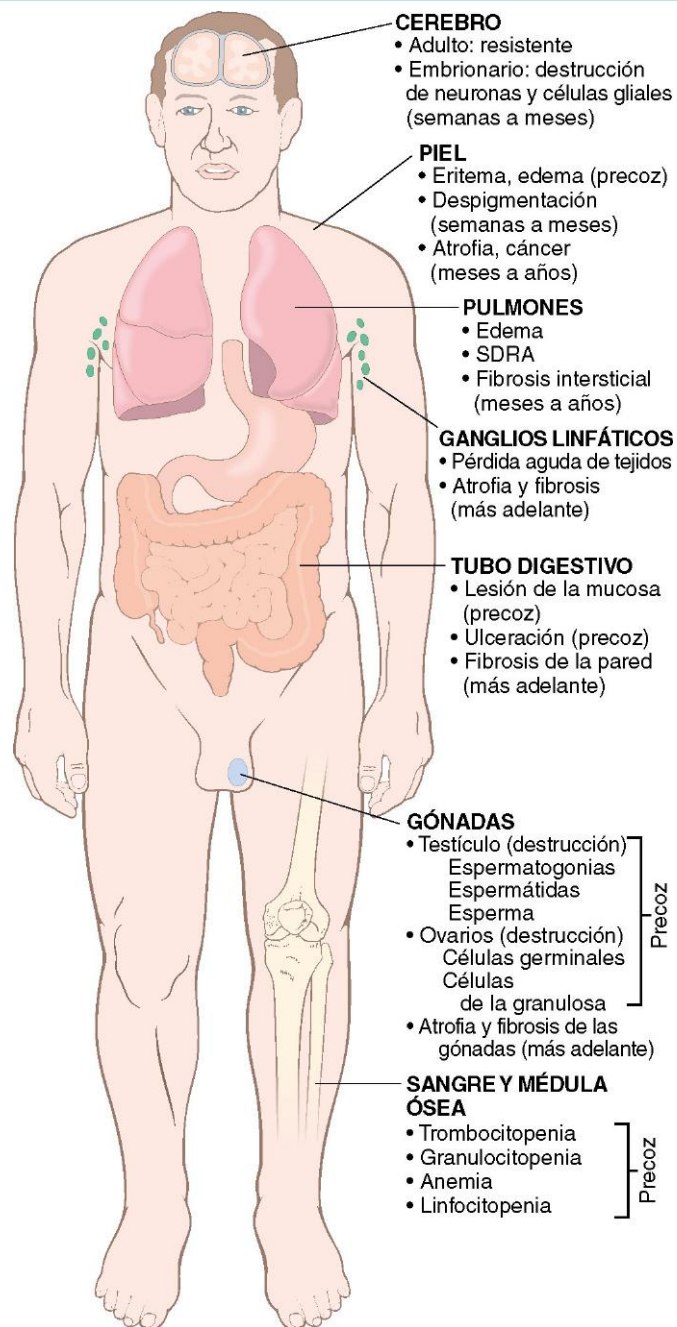


Figura 7-16 Principales consecuencias morfológicas de las lesiones por radiación. Las primeras alteraciones aparecen en horas o semanas, y las más tardías en meses o años. SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Tabla 7-7 Dosis umbral calculadas de los efectos agudos de la radiación en órganos específicos

Efecto sobre la salud	Órgano/estructura	Dosis (Sv)
Esterilidad temporal	Testículos	0,15
Depresión de la hematopoyesis	Médula ósea	0,5
Efectos cutáneos reversibles (p. ej., eritema)	Piel	1-2
Esterilidad permanente	Ovarios	2,5-6
Caída del cabello temporal	Piel	3-5
Esterilidad permanente	Testículos	3,5
Catarata	Cristalino	5

en cualquier órgano después de la exposición a radiación ionizante. Es difícil determinar el nivel de radiación requerido para que aumente el riesgo de desarrollar cáncer, aunque no hay duda de que las exposiciones agudas o prolongadas que sobrepasen dosis de 100 mSv pueden tener consecuencias graves, incluido el desarrollo de cáncer. Esta respuesta queda puesta de manifiesto por el aumento de la incidencia de leucemias y tumores en varias localizaciones (como la glándula tiroides, la mama y el pulmón) en los supervivientes a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki, por el incremento de la tasa de cáncer de la glándula tiroides en supervivientes del accidente de Chernóbil y por la frecuente aparición de «segundos cánceres» en pacientes, especialmente, niños, tratados con radioterapia por una enfermedad neoplásica.

Tabla 7-8 Efectos de la radiación corporal total (por radiaciones ionizantes)

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	>50 Sv
Principal lugar de la lesión	Ninguno	Linfocitos	Médula ósea	Intestino delgado	Cerebro
Principales síntomas y signos	—	Leucopenia moderada	Leucopenia, hemorragia, pérdida del cabello, vómitos	Diarrea, fiebre, trastornos electrolíticos, vómitos	Ataxia, coma, convulsiones, vómitos
Cronología	—	De 1 día a 1 semana	4-6 semanas	5-14 días	1-4 h
Letalidad	—	Ninguna	Variable (0-80%)	100%	100%

Se teme que las fugas de radiación de la central nuclear de Fukushima, en Japón, después del tsunami de 2010 aumenten la incidencia de cáncer en la zona afectada.

- *Exposición laboral y aparición de cáncer.* El radón es un producto omnipresente en la descomposición espontánea del uranio. Los agentes carcinógenos son dos productos de descomposición del radón (polonio-214 y polonio-218, los llamados «hijos del radón») que emiten partículas α y poseen una corta semivida. Estas partículas se depositan en el pulmón; en los trabajadores de las minas de uranio, la exposición causa carcinomas de pulmón. También hay riesgo en las casas con niveles de radón muy altos (similares a los observados en minas). No obstante, por regla general, en una casa media existen pocas o nulas evidencias de que el radón contribuya al riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Radiación corporal total

La exposición de grandes áreas del cuerpo a radiaciones (incluso en dosis muy pequeñas) tiene a veces efectos devastadores. Las dosis inferiores a 1 Sv producen síntomas escasos o nulos. Sin embargo, dosis superiores provocan unos efectos sobre la salud conocidos como síndrome de radiación aguda; en dosis progresivamente mayores, se afectan el sistema hematopoyético, el tubo digestivo y el SNC. En la tabla 7-8 se muestran los síndromes asociados a radiación corporal total (por radiaciones ionizantes).

RESUMEN

Lesiones por radiación

- Las radiaciones ionizantes dañan las células, directa o indirectamente, mediante la generación de radicales libres a partir del agua u oxígeno molecular.
- Las radiaciones ionizantes dañan el ADN; por tanto, las células que se dividen rápidamente son muy sensibles a este tipo de radiaciones (células germinales, médula ósea y tubo digestivo).
- Una lesión del ADN no reparada adecuadamente provoca mutaciones que predisponen a la transformación neoplásica de las células.
- Las radiaciones ionizantes producen lesión vascular y esclerosis, con necrosis isquémica de las células del parénquima y su sustitución por tejido fibroso.

ENFERMEDADES NUTRICIONALES

Millones de personas en países en vías de desarrollo pasan hambre o viven en el borde cruel de la inanición, mientras que las de países industrializados luchan por evitar las calorías y la obesidad asociada o temen que lo que comen pueda contribuir a la aterosclerosis y a la hipertensión. De forma que la falta de nutrición y la nutrición excesiva siguen siendo importantes problemas de salud.

Desnutrición

Una dieta adecuada debería aportar: 1) suficiente energía, en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas, para cubrir las necesidades metabólicas diarias del cuerpo; 2) aminoácidos esenciales (y no esenciales) y ácidos grasos para ser utilizados como material clave de la síntesis de proteínas y lípidos estructurales y funcionales, y 3) vitaminas y minerales, que funcionan como coenzimas u hormonas en vías metabólicas vitales o, como en el caso del calcio y del fósforo, como componentes estructurales importantes. En la *desnutrición primaria*, en la dieta faltan uno de estos componentes o todos. Sin embargo, en la *desnutrición secundaria o condicionada*, la ingesta diaria de nutrientes es adecuada, pero la desnutrición es debida a mala absorción, alteración de la utilización o conservación, pérdidas excesivas o necesidad aumentada de nutrientes. Las causas de la desnutrición secundaria pueden agruparse en tres grupos generales, aunque superpuestos: trastornos digestivos, afecciones crónicas consuntivas y enfermedad aguda crítica.

La desnutrición es un proceso generalizado y puede ser flagrante o sutil. Aquí se mencionan algunas causas comunes de las insuficiencias dietéticas.

- *Pobreza.* Las personas que más a menudo presentan desnutrición proteicoenergética (DPC) y deficiencias de oligoelementos son los vagabundos, ancianos e hijos de personas pobres. Junto con la sequía, las malas cosechas y la muerte del ganado, en los países subdesarrollados, la pobreza crea un ambiente favorable para la desnutrición de niños y adultos.
- *Ignorancia.* En ocasiones, incluso los ricos no reconocen que sus hijos pequeños, adolescentes y las mujeres embarazadas tienen unas mayores necesidades nutricionales. Así, también contribuye la ignorancia sobre el contenido nutricional de los diversos alimentos. Estos son algunos ejemplos: 1) los lactantes alimentados exclusivamente mediante fórmulas de lactancia artificiales a menudo presentan ferropenia; 2) el arroz refinado y usado como plato principal de una dieta carece con frecuencia de las cantidades adecuadas de tiamina, y 3) en regiones situadas lejos del océano y si no se proporciona un aporte complementario, el yodo falta frecuentemente en los alimentos y el agua.
- *Alcoholismo crónico.* Los alcohólicos a veces pueden sufrir DPC, pero con mayor frecuencia carecen de varias vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, folato y vitamina A, debido a la combinación de una dieta deficiente, absorción digestiva defectuosa, utilización y depósito anómalo de nutrientes, necesidades metabólicas aumentadas y velocidad de pérdida incrementada. No reconocer la probabilidad de que exista una deficiencia de tiamina en pacientes con alcoholismo crónico puede dar lugar a un daño cerebral irreversible (p. ej., psicosis de Korsakoff, descrita en el capítulo 22).
- *Enfermedades agudas y crónicas.* El metabolismo basal se acelera en muchas entidades (en pacientes con quemaduras extensas puede duplicarse), lo que produce un aumento de las necesidades diarias de todos los nutrientes. No reconocer estas necesidades nutricionales puede retrasar la recuperación.

Con frecuencia se encuentra DPC en pacientes con cáncer metastásico (v. más adelante).

- **Restricción dietética autoimpuesta.** La anorexia nerviosa, la bulimia y otros trastornos alimentarios menos evidentes afectan a una gran población de individuos preocupados por su imagen corporal o con un temor ilógico a sufrir una enfermedad cardiovascular (la anorexia y la bulimia se explican en otra sección de este capítulo).
- **Otras causas.** Enfermedades digestivas, síndromes de malabsorción hereditarios y adquiridos, tratamientos farmacológicos específicos (que bloquean la captación o utilización de nutrientes concretos) y la nutrición parenteral total constituyen otras causas de desnutrición.

En las siguientes secciones apenas se enumeran los trastornos nutricionales. Dedicamos una atención especial a la DPC, la anorexia nerviosa y la bulimia, las deficiencias de vitaminas y oligoelementos, y la obesidad, a revisamos de forma breve las relaciones de la dieta con la aterosclerosis y el cáncer. Otros nutrientes y temas relacionados con la nutrición se describen a lo largo de la obra en el contexto de enfermedades específicas.

Desnutrición proteicocalórica

La DPC intensa es una enfermedad grave, a menudo mortal. Es frecuente en países pobres, en los que hasta el 25% de los niños pueden estar afectados, y se convierte en el principal factor contribuyente a las tasas elevadas de mortalidad entre los más pequeños. Por ejemplo, en 2009, las Naciones Unidas calcularon que aproximadamente 800.000 niños menores de 5 años tenían desnutrición en Níger, un país del África Occidental propenso a padecer sequías, e indicaron que la desnutrición era la principal causa de muerte en lactantes y niños en esa población.

La DPC se manifiesta como una amplia variedad de síndromes clínicos, siempre como consecuencia de la ingesta dietética de proteínas y calorías que son inadecuadas para cubrir las necesidades corporales. Los dos extremos del espectro se conocen como *marasmo* y *kwashiorkor*. Al considerar estas afecciones, un aspecto a tener en cuenta es que, desde el punto de vista funcional, hay dos compartimentos de proteínas en el cuerpo: el somático, representado por proteínas de los músculos esqueléticos, y el visceral, formado por los depósitos de proteínas en los órganos viscerales, principalmente el hígado. Esos dos compartimentos se regulan de forma diferente, como veremos más adelante. La afectación del compartimento somático es más grave en el marasmo, y la depleción del compartimento visceral es más intensa en el *kwashiorkor*. A continuación, comentaremos la evaluación clínica de la infranutrición para, después, describir la presentación clínica del marasmo y del *kwashiorkor*.

Las víctimas más comunes de la DPC en todo el mundo son los niños. Se considera que un niño cuyo peso está por debajo del 80% del normal está desnutrido. El diagnóstico de la DPC es evidente en las formas más graves; en las leves o moderadas, el método habitual es comparar el peso corporal para una talla concreta en las tablas estándar; otros parámetros útiles son la evaluación de depósitos grasos, masa muscular y proteínas séricas. Con pérdida de grasa, el espesor de los pliegues cutáneos (incluidos la piel y el tejido subcutáneo) se reduce. Si el compartimento proteico somático se cataboliza, la reducción resultante de la masa muscular se refleja por una reducción del perímetro de la zona media del brazo. La determinación de las concentraciones séricas de proteínas (albúmina, transferrina, etc.) ofrece una medida de la adecuación del compartimento proteico visceral.

Marasmo

Se considera que un niño presenta *marasmo* cuando el peso disminuye un 60% respecto al normal para su sexo, edad y talla (fig. 7-17, A). Estos niños presentan también retraso del crecimiento y atrofia muscular. La pérdida de masa muscular es debida al catabolismo y a la depleción del compartimento somático de proteínas. Al parecer esto constituye una respuesta adaptativa que, como fuente de energía, proporciona aminoácidos al organismo. Cabe destacar que el compartimento de proteínas viscerales, que, al parecer, es el más importante y crítico para la supervivencia, se halla deplecionado solo marginalmente y, por tanto, *las concentraciones séricas de albúmina son normales o están solo ligeramente disminuidas*. Además de las proteínas musculares, también se moviliza y usa como combustible la grasa subcutánea. La producción de leptina (v. sección «Obesidad») es baja, lo que a veces estimula el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal a producir unos altos niveles de cortisol que contribuyen a la lipólisis. Con estas pérdidas de músculo y de grasa subcutánea, se aprecia *emaciación de extremidades*; en comparación, la cabeza parece demasiado grande en relación con el cuerpo. El niño presenta, asimismo, anemia y manifestaciones de deficiencias de múltiples vitaminas, junto con *inmunodeficiencia*, en especial de la inmunidad celular (linfocitos T). Por tanto, las infecciones concomitantes son comunes y constituyen una sobrecarga adicional para un organismo ya bastante debilitado.

Kwashiorkor

El *kwashiorkor* se produce cuando la privación proteica es relativamente mayor que la reducción de calorías totales (fig. 7-17, B). Es la forma más común de DPC observada en niños de África, destetados demasiado temprano, y alimentados posteriormente, casi exclusivamente, con una dieta de hidratos de carbono (el nombre *kwashiorkor* procede de la lengua ga, de Ghana, que describe una enfermedad de un bebé debida a la llegada de otro niño). La prevalencia de *kwashiorkor* también es alta en países pobres del sudeste de Asia. Pueden producirse formas menos graves en todo el mundo en personas con estados diarreicos crónicos en los que la proteína no se absorbe o en aquellos con pérdida crónica de proteínas (p. ej., enteropatías pierde-proteínas, síndrome nefrótico o después de sufrir quemaduras extensas). En EE. UU. se han descrito casos raros de *kwashiorkor* por la moda de las dietas o la sustitución de la leche por bebidas de arroz.

En el *kwashiorkor* (a diferencia de lo observado en el marasmo), la privación marcada de proteínas se asocia a una pérdida grave del compartimento proteico visceral, y la hipoalbuminemia resultante da lugar a un *edema generalizado o de partes declives* (v. fig. 7-17). El peso de los niños con *kwashiorkor* suele ser el 60-80% del normal. Sin embargo, la pérdida real de peso está enmascarada por la mayor retención hídrica (edema). A diferencia del marasmo, existe una conservación relativa de grasa subcutánea y masa muscular. La pérdida moderada de estos compartimentos también puede estar enmascarada por el edema.

Los niños con *kwashiorkor* tienen *lesiones cutáneas* características, con zonas alternas de hiperpigmentación, áreas de descamación e hipopigmentación, que dan un aspecto de «pintura desconchada». Entre los *cambios del pelo* se encuentran una pérdida total del color o bandas alternas de pelo claro y oscuro, estiramiento, textura fina y pérdida de la unión al cuero cabelludo. Otras manifestaciones que distinguen el *kwashiorkor* del marasmo son la *esteatosis hepática* y la hepatomegalia (por síntesis reducida del componente proteico transportador de las lipoproteínas), así como el desarrollo de apatía, languidez y pérdida de apetito. Igual que en el marasmo, es probable que existan deficiencias vitamínicas, al igual que *defectos de la*



Figura 7-17 Desnutrición infantil. **A.** Marasmo. Obsérvese la pérdida de masa muscular y de grasa subcutánea. La cabeza parece ser demasiado grande para el cuerpo enjuto. **B.** Kwashiorkor. El lactante muestra edema generalizado, que se manifiesta como ascitis e hinchazón de la cara, de las manos y de las piernas.

(A, tomado de Clinica Barak, Reisebericht Kenya.)

inmunidad e infecciones secundarias. En el *kwashiorkor*, el estrés fisiológico secundario a una infección se considera fundamental para que se desencadene un estado catabólico que empeore la desnutrición. Debe señalarse que el marasmo y el *kwashiorkor* son dos extremos de un espectro y existe una superposición considerable.

Desnutrición proteicocalórica secundaria

La DPC secundaria es frecuente en los pacientes con enfermedades crónicas u hospitalizados. Una forma particularmente grave de DPC secundaria, denominada *caquexia*, se desarrolla a menudo en pacientes con cáncer avanzado (v. capítulo 5). La consunción es demasiado evidente y con frecuencia presagia la muerte. Aunque la pérdida de apetito puede explicar, en parte, esta consunción, es posible que la *caquexia* aparezca antes de que disminuya el apetito. Los mecanismos subyacentes son complejos, pero en ellos parecen estar implicadas las «caquectinas» como el *factor inductor de la proteólisis*, que segregan las células tumorales, y las citocinas, en particular el TNF, que se liberan en el contexto de la respuesta del huésped a los tumores avanzados. Ambos tipos de factores estimulan directamente la degradación de las proteínas del músculo esquelético, y las citocinas, como el TNF, también promueven la movilización de la grasa desde los depósitos lipídicos.

MORFOLOGÍA

Los cambios anatómicos centrales en la DPC son: 1) alteración del crecimiento; 2) edema periférico en el *kwashiorkor*, y 3) pérdida de grasa corporal y atrofia muscular, más marcadas en el marasmo.

El **hígado** en el *kwashiorkor*, pero no en el marasmo, está agrandado y graso; la cirrosis superpuesta es rara.

En el *kwashiorkor* (raramente en el marasmo), el **intestino delgado** muestra un descenso del índice mitótico en las criptas

de las glándulas, junto con atrofia mucosa y pérdida de vellosidades y microvellosidades. En estos casos, se produce una pérdida de enzimas del intestino delgado, manifestada con frecuencia por una deficiencia de disacaridasas. Por tanto, inicialmente, los lactantes con *kwashiorkor* son intolerantes a la lactosa y no responden bien a dietas con leche sin diluir. Los cambios mucosos revierten con el tratamiento.

La **médula ósea** en el *kwashiorkor* y el marasmo puede estar hipoplásica, principalmente por un número disminuido de precursores eritrocíticos. No se sabe a ciencia cierta qué parte de esta alteración es debida a una deficiencia de proteínas y folatos, y cuál es secundaria a una síntesis reducida de transferrina y ceruloplasmina. Por tanto, suele existir anemia, con mayor frecuencia microcítica hipocrómica, pero una deficiencia simultánea de folatos puede producir una anemia mixta microcítica-macroscítica.

Algunos autores han demostrado que existen atrofia cerebral, un número reducido de neuronas y mielinización alterada de la sustancia blanca en el **cerebro** de lactantes nacidos de madres desnutridas y que sufren DPC durante el primer o segundo año de vida.

Pueden existir otros cambios, como: 1) atrofia tímica y linfóide (más marcada en el *kwashiorkor* que en el marasmo); 2) alteraciones anatómicas inducidas por infecciones intercurrentes, especialmente con helmintos y otros parásitos endémicos, y 3) deficiencias de otros nutrientes necesarios, como yodo y vitaminas.

Anorexia nerviosa y bulimia

La *anorexia nerviosa* es una inanición autoinducida que produce una pérdida importante de peso; la *bulimia* es un trastorno en el que el paciente come excesivamente y luego se provoca el vómito. La bulimia es más común que la anorexia nerviosa y,

generalmente, tiene mejor pronóstico. Se calcula que se produce en el 1-2% de las mujeres y en el 0,1% de los hombres, con una media de inicio a los 20 años. Estos trastornos de la alimentación se producen principalmente en mujeres jóvenes previamente sanas que desarrollan una obsesión por adelgazar o mantenerse delgadas.

Los hallazgos clínicos en la anorexia nerviosa suelen ser similares a los de la DPC grave. Además, los efectos sobre el sistema endocrino son importantes. La *amenorrea*, por un descenso de la secreción de gonadotropina (y por la posterior secreción disminuida de lutropina y folitropina), es tan común que constituye una manifestación diagnóstica del trastorno. Otros hallazgos comunes, relacionados con un descenso de la liberación de tirotrópina, son la intolerancia al frío, la bradicardia, el estreñimiento, y cambios en la piel y el pelo. Además, con frecuencia existen deshidratación y anomalías electrolíticas. La piel está seca y descamada, y puede estar amarilla por un exceso de caroteno en la sangre. Es posible que los pacientes tengan más cabello, pero suele ser fino y pálido (lanugo). La densidad ósea está disminuida, muy probablemente debido a concentraciones bajas de estrógenos, producidas de forma similar en que ocurre la aceleración posmenopáusica de la osteoporosis. Como se espera en una DPC grave, puede existir anemia, linfocitopenia e hipoalbuminemia. Una complicación importante de la anorexia nerviosa es una mayor susceptibilidad a sufrir arritmias cardíacas y muerte súbita, como resultado, con toda probabilidad, de la hipopotasemia.

En la bulimia se ingieren enormes cantidades de alimentos en cortos episodios, principalmente hidratos de carbono, solo para después autoinducir el vómito. Aunque los trastornos menstruales son frecuentes, se produce amenorrea en menos del 50% de las pacientes con bulimia, probablemente porque el peso y las concentraciones de gonadotropinas son casi normales. Las principales complicaciones médicas se deben a un vómito inducido continuamente y al uso crónico de laxantes y diuréticos. Entre ellas se encuentran las siguientes: 1) desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia), que predisponen al paciente a sufrir arritmias cardíacas; 2) aspiración pulmonar de contenido gástrico, y 3) rotura de esófago y estómago. No obstante, no existe ningún signo ni síntoma que sea específico de este síndrome, por lo que el diagnóstico debe basarse en una evaluación psicológica completa del paciente.

Deficiencias vitamínicas

Antes de describir brevemente las funciones de cada una de las vitaminas y las consecuencias de sus deficiencias, es pertinente hacer algunos comentarios generales.

- El ser humano necesita 13 vitaminas para estar sano; cuatro — A, D, E y K — son liposolubles, y el resto, hidrosolubles. Es importante distinguir entre vitaminas liposolubles e hidrosolubles; aunque las primeras se almacenan más fácilmente en el cuerpo, pueden absorberse mal en trastornos de malabsorción de grasas, causados por alteraciones de las funciones digestivas (descritas en el capítulo 14).
- Ciertas vitaminas pueden ser sintetizadas endógenamente — como la vitamina D a partir de esteroides precursores, la vitamina K y la biotina por la microflora intestinal, y la niacina a partir del triptófano, un aminoácido esencial —. A pesar de esta síntesis endógena, el aporte dietético de todas las vitaminas es esencial para el mantenimiento de la salud.
- La deficiencia de una vitamina aislada es infrecuente, y la de una o varias vitaminas puede formar parte de una DPC concurrente.

En las siguientes secciones, se describen detalladamente las vitaminas A, D y C por sus funciones de amplio rango y los cambios morfológicos de los estados de deficiencia, seguido de un resumen tabulado de las principales consecuencias de las deficiencias de las vitaminas restantes — E, K y el complejo B — y de algunos minerales esenciales.

Vitamina A

Vitamina A liposoluble es un término genérico para un grupo de compuestos relacionados entre los que se encuentran el *retinol*, el *retinal* y el *ácido retinoico*, con acciones biológicas similares. Retinol es el nombre químico dado a la vitamina A, la forma de transporte y, como éster de retinol, también la forma de depósito. *Retinoides*, término ampliamente utilizado, hace referencia a productos químicos naturales y sintéticos, relacionados estructuralmente con la vitamina A, pero no necesariamente con actividad de vitamina A. Los alimentos derivados de animales, como el hígado, el pescado, los huevos, la leche y la mantequilla, son fuentes dietéticas importantes de vitamina A preformada. Las verduras de hoja amarilla y verde, como las zanahorias, la calabaza y las espinacas, aportan grandes cantidades de carotenoides, muchos de los cuales son provitaminas que pueden ser metabolizadas a vitamina A activa en el cuerpo. Los carotenoides contribuyen en aproximadamente el 30% de la vitamina A de la dietas del ser humano; el más importante es el β -caroteno, que se convierte eficazmente en vitamina A. La cantidad diaria recomendada de vitamina A se expresa en equivalentes de retinol, para tener en cuenta la vitamina A preformada y el β -caroteno.

Al igual que sucede con todas las grasas, para la digestión y la absorción de los carotenos y de los retinoides se requieren enzimas biliares y pancreáticas. El retinol (que normalmente se ingiere como éster de retinol) y el β -caroteno se absorben a través de la pared intestinal, donde el β -caroteno se convierte en retinol (fig. 7-18). Después, el retinol es transportado en los quilomicrones, donde es captado en las células hepáticas a través del receptor de apolipoproteína E. Más del 90% de las reservas corporales de vitamina A se encuentran en el hígado, predominantemente en las células estrelladas perisinusoidales (de Ito). En las personas sanas que realizan una dieta adecuada, esas reservas son suficientes para mantener las necesidades corporales durante al menos 6 meses. Los ésteres de retinol almacenados en el hígado pueden ser movilizados; antes de ser liberados, el retinol se une a una proteína específica de unión al retinol (RBP), sintetizada en el hígado. La captación de retinol y RBP en los tejidos periféricos depende de los receptores de RBP de la superficie celular. El retinol es liberado tras ser captado por las células, y la RBP es reciclada de nuevo hacia la sangre. El retinol puede almacenarse en tejidos periféricos, como retinil éster, o puede oxidarse para formar ácido retinoico.

Función. En el ser humano, las funciones mejor definidas de la vitamina A son las siguientes:

- Mantener la visión normal con luz reducida
- Potenciar la diferenciación de células epiteliales especializadas, principalmente células secretoras de moco
- Potenciar la inmunidad frente a infecciones, especialmente en niños con sarampión

Además, los retinoides, el β -caroteno y algunos carotenoides relacionados pueden actuar como fotoprotectores y antioxidantes. Los retinoides tienen amplios efectos biológicos, como en el desarrollo embrionario, en la diferenciación y en la proliferación celulares, y en el metabolismo lipídico.

- El *proceso visual* comporta cuatro formas de pigmentos que contienen vitamina A: rodopsina en los bastones, que es

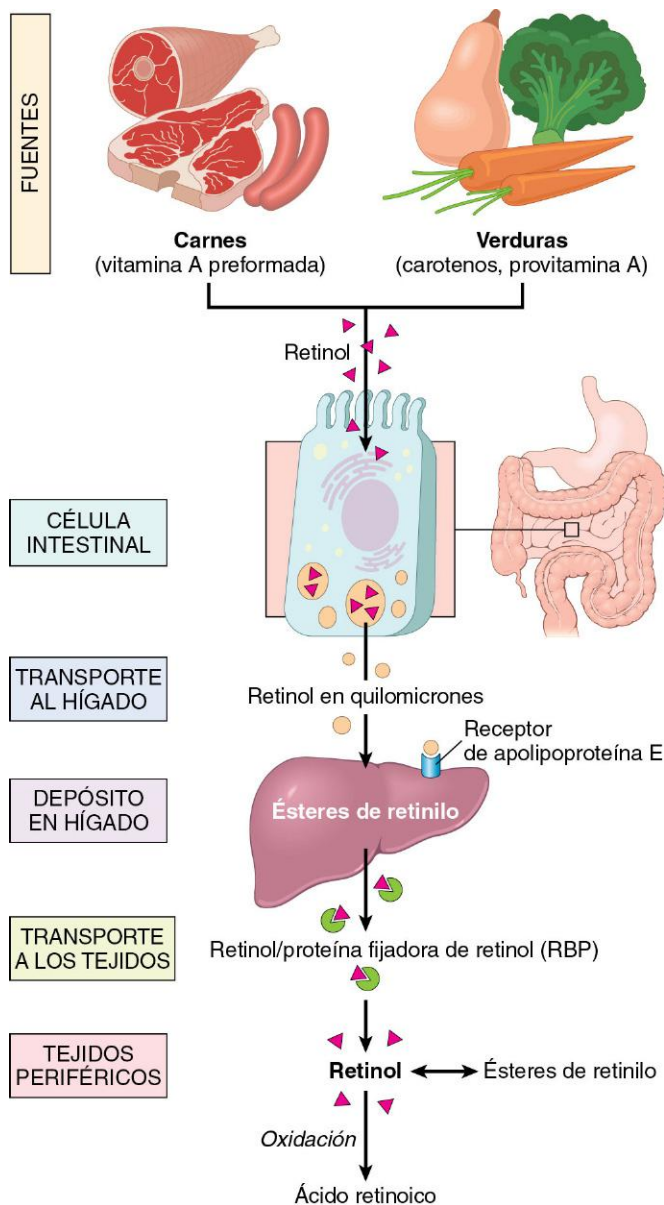


Figura 7-18 Metabolismo de la vitamina A.

el pigmento más sensible a la luz y, por tanto, importante en caso de reducción de la luz; y tres yodopsinas en los conos, cada una responsable de un color específico con luz clara. La síntesis de rodopsina a partir del retinol comporta: 1) oxidación a holo-*trans*-retinal; 2) isomerización a 11-*cis*-retinal, y 3) interacción con la proteína de los bastones, la opsina, para formar rodopsina. Un fotón de luz causa la isomerización de 11-*cis*-retinal a holo-*trans*-retinal y una secuencia de cambios de configuración en la rodopsina, que produce una señal visual. En el proceso, se genera un impulso nervioso (por cambios en el potencial de membrana), que es transmitido por neuronas de la retina al cerebro. Durante la adaptación a la oscuridad, parte del holo-*trans*-retinal se reconvierte en 11-*cis*-retinal, pero la mayor parte se reduce a retinol y se pierde a la retina, lo que determina la necesidad de realizar un aporte continuado de retinol.

- La vitamina A y los retinoides desempeñan una importante función en la *diferenciación ordenada del epitelio mucosecretor*; en presencia de un estado de deficiencia, el epitelio experimenta

una metaplasia escamosa con diferenciación a epitelio queratinizado. El ácido holo-*trans*-retinoico (ATRA), un potente derivado de la vitamina A, ejerce sus efectos por unión a los receptores del ácido retinoico (RAR), que regulan la diferenciación de las células mieloides. Este acoplamiento es la base de la notable capacidad del ATRA para inducir la remisión de la leucemia promielocítica aguda (LPMA), en la que la translocación t(15:17) (v. capítulo 11) da lugar a la fusión de un gen *RARA* truncado en el cromosoma 17 con el gen *PML* en el cromosoma 15. El gen de fusión codifica un RAR anómalo que bloquea la expresión de los genes necesarios para la diferenciación celular mieloide. Las dosis farmacológicas de ATRA superan el bloqueo, lo que hace que los promielocitos malignos se diferencien a neutrófilos y mueran. Cuando se combina con otros fármacos quimioterápicos convencionales o sales de arsénico, el tratamiento con ATRA a menudo es curativo en la LPMA. Cabe destacar que el ácido retinoico no afecta a la visión.

- La vitamina A participa en la *resistencia del huésped a las infecciones*. El suplemento con vitamina A puede reducir las tasas de morbilidad y mortalidad de algunas formas de diarrea. De igual modo, el suplemento en niños preescolares con sarampión, en particular en los desnutridos, puede reducir la mortalidad y las complicaciones de la enfermedad, incluidos el daño ocular y la ceguera.

Los efectos de la vitamina A en las infecciones parecen derivar, en parte, de su capacidad para estimular el sistema inmunitario por mecanismos que aún no han sido aclarados. Las infecciones pueden reducir la biodisponibilidad de la vitamina A, posiblemente al inducir la respuesta de fase aguda, que parece inhibir la síntesis de RBP en el hígado. La reducción de RBP en el hígado provoca que el retinol circulante sea menor, lo que disminuye la disponibilidad tisular de vitamina A. El efecto beneficioso de la vitamina A en enfermedades diarreicas puede estar relacionado con el mantenimiento y la restauración de la integridad del epitelio intestinal.

Estados de deficiencia. La deficiencia de vitamina A se produce en todo el mundo como consecuencia de una nutrición deficiente o de una malabsorción de grasa. En los niños, las reservas de vitamina A se agotan por las infecciones y su absorción es insuficiente en los recién nacidos. En los adultos, la deficiencia de vitamina A puede aparecer junto a la depleción de otras vitaminas liposolubles en el contexto de un síndrome de malabsorción, como en la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn y la colitis. La cirugía bariátrica y el uso continuado de laxantes de aceites minerales también pueden provocar deficiencias. A continuación se comentan los efectos de la deficiencia de vitamina A.

- Como ya se ha descrito antes, la vitamina A es un componente de la rodopsina y otros pigmentos visuales. No sorprende que una de las primeras manifestaciones de la deficiencia de vitamina A sea la alteración de la visión, especialmente en caso de luz reducida (*ceguera nocturna*).
- Otros efectos de la deficiencia de vitamina A están relacionados con la función de esta en el mantenimiento de la diferenciación de las células epiteliales (fig. 7-19). La deficiencia persistente da lugar a una serie de cambios que afectan a la metaplasia epitelial y a la queratinización. Las alteraciones más devastadoras se producen en los ojos y se conocen como *xeroftalmía* (sequedad ocular). En primer lugar, se seca la conjuntiva (xerosis conjuntival) a medida que los epitelios lagrimal y mucosecretor son sustituidos por epitelio queratinizado. A continuación, se producen la acumulación de restos de queratina en pequeñas placas opacas (*manchas de Bitot*) y, finalmente, la erosión de la superficie corneal rugosa, con

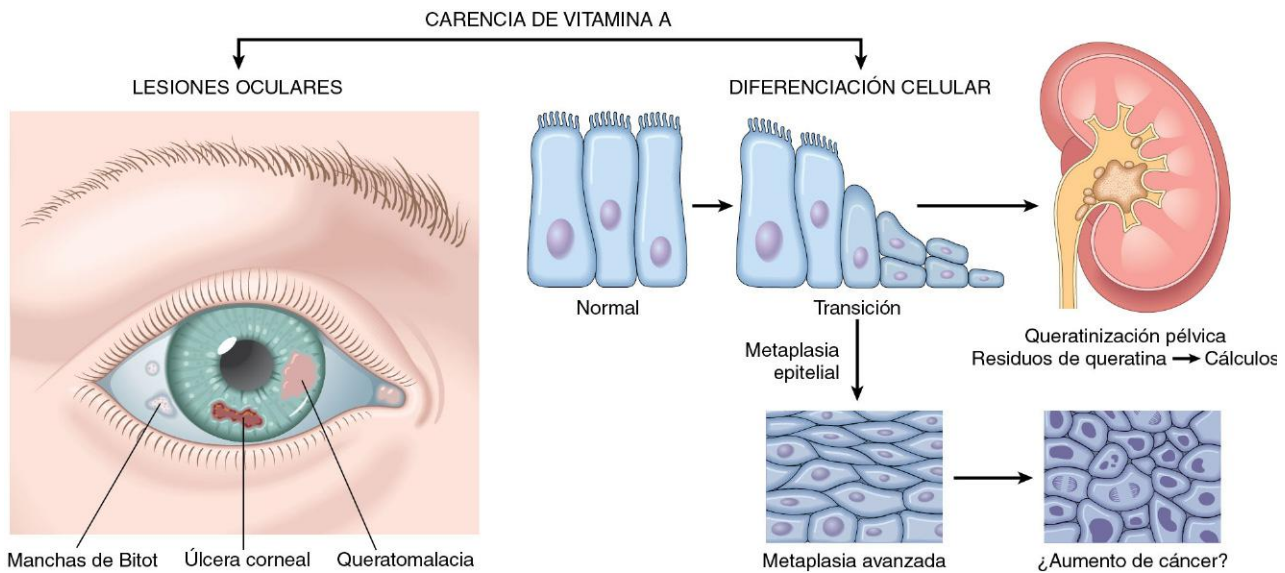


Figura 7-19 Deficiencia de vitamina A: sus principales consecuencias en el ojo y en la producción de metaplasia queratinizante de superficies epiteliales especializadas, así como su posible función en la metaplasia epitelial. No se muestran la ceguera nocturna ni la inmunodeficiencia.

ablandamiento y destrucción de la córnea (*queratomalacia*) y ceguera total.

- La deficiencia de vitamina A también origina la sustitución del revestimiento epitelial de las vías respiratorias superiores y de las vías urinarias por células escamosas queratinizadas (*metaplasia escamosa*). La pérdida de epitelio mucociliar de las vías respiratorias predispone a los pacientes afectados a sufrir infecciones pulmonares y la descamación de los restos de queratina en las vías urinarias hace que tiendan a presentar litiasis renal y vesical. La hiperplasia y la *hiperqueratinización de la epidermis* con taponamiento de los conductos de las glándulas anejas puede producir dermatosis folicular o papular.
- Otra consecuencia muy grave de la carencia de vitamina A es la inmunodeficiencia. Esta alteración de la inmunidad aumenta las tasas de mortalidad por infecciones comunes, como sarampión, neumonía y diarrea infecciosa. En zonas del mundo donde la deficiencia de vitamina A es prevalente, los aportes complementarios dietéticos reducen la mortalidad del 20 al 30%.

Toxicidad por vitamina A. Los excesos de vitamina A a corto y largo plazo pueden producir manifestaciones tóxicas, un problema debido a las megadosis promocionadas por ciertos vendedores de aportes complementarios. Las consecuencias de la hipervitaminosis A aguda fueron descritas por primera vez en 1597 por Gerrit de Veer, un carpintero naval encallado en el Ártico, que explicó en su diario los síntomas graves que él y otros miembros de la tripulación desarrollaron después de comer hígado de oso polar. Teniendo esto en cuenta, el comedor atrevido debe ser consciente de que la toxicidad aguda por vitamina A también se ha descrito en individuos que han ingerido hígado de ballena, tiburón o, incluso, atún.

Entre los síntomas de la toxicidad aguda por vitamina A están la cefalea, el vértigo, los vómitos, el estupor y la visión borrosa, que pueden confundirse con los de un tumor cerebral. La toxicidad crónica se asocia a pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, y dolor óseo y articular. El ácido retinoico estimula la producción y la actividad de los osteoclastos, que aumentan la resorción ósea y el riesgo de fracturas. Aunque los retinoides sintéticos utilizados para el tratamiento del acné no se asocian a estas complicaciones, deben evitarse en el

embarazo debido a los efectos teratogénos demostrados de los retinoides.

Vitamina D

La principal función de la vitamina D liposoluble es el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas normales de calcio y fósforo. Dada su función, es necesaria para prevenir osteopatías como el *raquitismo* (en niños cuyas epífisis aún no se han cerrado), la *osteomalacia* (en adultos) y la tetania hipocalcémica. Con respecto a la tetania, la vitamina D mantiene la concentración correcta de calcio ionizado en el compartimiento de líquido extracelular. Cuando se desarrolla una deficiencia, la disminución del calcio ionizado en el líquido extracelular da lugar a la excitación continua del músculo (tetania). En este caso, nuestra atención se centra en la función de la vitamina D en la regulación de las concentraciones séricas de calcio.

Metabolismo. La fuente principal de la vitamina D en el ser humano es su síntesis endógena en la piel mediante la conversión fotoquímica de un precursor, 7-deshidrocolesterol, alimentada por la energía de la luz UV solar o artificial. La irradiación de este compuesto forma *colecalfiferol*, que se conoce como vitamina D₃. En adelante, por simplicidad, se utiliza el término *vitamina D* para referirse a este compuesto.

En las condiciones habituales de exposición solar, aproximadamente el 90% de la vitamina D necesaria deriva endógenamente del 7-deshidrocolesterol presente en la piel. No obstante, las personas de raza negra pueden tener un nivel más bajo de producción de vitamina D en la piel, por la presencia del pigmento melanina (quizá un precio pequeño que se tiene que pagar por la protección frente a cánceres inducidos por los rayos UV). La pequeña cantidad restante de vitamina D procede de la dieta, como pescados del mar abierto, verduras y cereales. En cuanto a los orígenes vegetales, la vitamina D está presente en forma de un precursor, el ergosterol, que se convierte a vitamina D en el cuerpo.

A continuación se describe el metabolismo de la vitamina D (fig. 7-20):

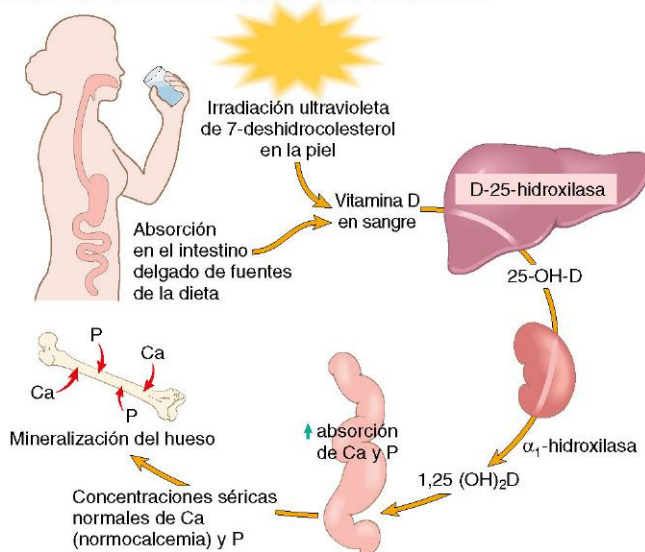
1. Absorción de vitamina D junto con otras grasas en el intestino o síntesis a partir de precursores en la piel

- Unión a α_1 -globulina plasmática (proteína fijadora de vitamina D) y transporte al hígado
- Conversión a 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) por 25-hidroxilasa en el hígado
- Conversión de 25-OH-D a 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] por α_1 -hidroxilasa en el riñón (biológicamente, la forma más activa de vitamina D)

La producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por el riñón está regulada por tres mecanismos:

- La hipocalcemia estimula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) que, a su vez, aumenta la conversión de 25-OH-D a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ al activar la α_1 -hidroxilasa.

A. METABOLISMO NORMAL DE LA VITAMINA D



B. DEFICIENCIA DE VITAMINA D

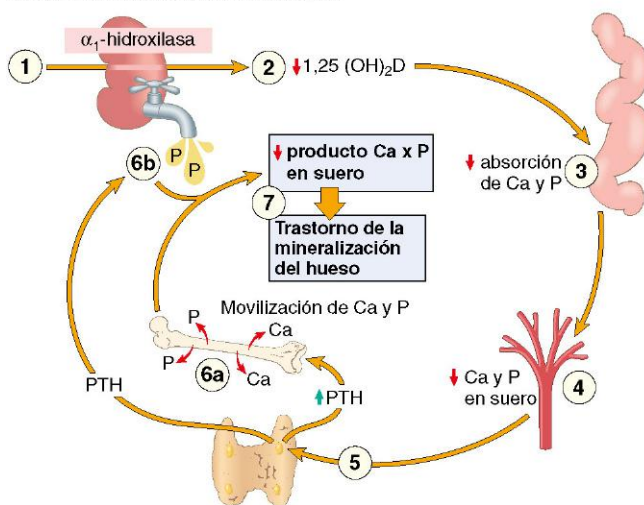


Figura 7-20 A. Metabolismo normal de la vitamina D. **B.** Deficiencia de vitamina D. Existe un sustrato inadecuado para la hidroxilasa renal (1), lo que causa deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (2), así como una deficiente absorción intestinal de calcio y fósforo (3), lo que a su vez produce una disminución de las concentraciones séricas de ambos (4). La hipocalcemia activa las glándulas paratiroideas (5), y provoca una movilización de calcio y fósforo a partir del hueso (6a). Simultáneamente, la hormona paratiroidea (PTH) induce una pérdida de fósforo por la orina (6b) y retención de calcio. Por tanto, las concentraciones séricas de calcio son normales o casi normales, pero el nivel de fósforo es bajo, con lo que, en definitiva, existe trastorno de la mineralización (7).

- La hipofosfatemia activa directamente la α_1 -hidroxilasa y, por tanto, aumenta la formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- Los niveles aumentados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ disminuyen retroactivamente la síntesis de este metabolito al inhibir la acción de la α_1 -hidroxilasa (un descenso de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tiene el efecto contrario).

Funciones. Como los retinoides y las hormonas esteroideas, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ actúa uniéndose a un receptor nuclear de alta afinidad, que, a su vez, se une a secuencias reguladoras de ADN e induce, a continuación, la transcripción de genes diana específicos. Los receptores para $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se encuentran en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo y transducen señales que dan lugar a varias actividades biológicas, más allá de las involucradas en la homeostasis del calcio y del fósforo. No obstante, las funciones mejor conocidas de la vitamina D se relacionan con el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas normales de calcio y fósforo, mediante su acción en el intestino, los huesos y los riñones (v. fig. 7-20).

La forma activa de la vitamina D:

- Estimula la absorción intestinal de calcio mediante la regulación positiva del transporte de calcio en los enterocitos.
- Estimula la reabsorción de calcio en los túbulos distales renales.
- Colabora con la PTH en la regulación del calcio sanguíneo. En parte, este proceso se produce por la regulación positiva del ligando de RANK en los osteoblastos, que, a su vez, activa los receptores de RANK en los precursores de osteoclastos. La activación de RANK produce las señales que aumentan la diferenciación de osteoclastos y la resorción ósea (v. capítulo 20).
- Favorece la mineralización del hueso. La vitamina D es necesaria para la mineralización de la matriz osteoide y el cartílago epifisario durante la formación de los huesos planos y largos. Estimula los osteoblastos para sintetizar la proteína de unión al calcio osteocalcina, que favorece el depósito de calcio.

Cabe destacar que los efectos de la vitamina D en el hueso dependen de las concentraciones plasmáticas de calcio; por un lado, en los estados de hipocalcemia, la presencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, junto a la PTH, aumenta la resorción de calcio y fósforo desde el hueso, con lo que contribuye a las concentraciones sanguíneas. Por otro lado, en los estados de normocalcemia también se necesita vitamina D para que el calcio se deposite en el cartílago epifisario y la matriz osteoide.

Estados de deficiencia

El **raquitismo** en niños en crecimiento y la **osteomalacia** en adultos son enfermedades esqueléticas de distribución mundial. Puede deberse a una deficiencia de calcio y vitamina D en la dieta, pero quizá más importante sea la exposición limitada a la luz solar (p. ej., en mujeres cubiertas con velo, niños nacidos de madres con embarazos frecuentes seguidos de lactancia que causa una carencia de vitamina D y habitantes de países nórdicos con poca luz solar). Otras causas menos frecuentes de raquitismo y osteomalacia son los trastornos renales que provocan un descenso de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o una depleción de fosfato y trastornos de malabsorción. Aunque el raquitismo y la osteomalacia raramente se producen fuera de los grupos de alto riesgo, en los ancianos son bastante habituales las formas más leves de deficiencia de vitamina D (también llamada insuficiencia de vitamina D) que producen pérdida de hueso y fracturas de cadera. Según algunos estudios, la vitamina D puede ser importante para prevenir la desmineralización de los huesos. Parece que algunas variantes genéticamente determinadas del receptor de vitamina D se

asocian a la pérdida acelerada de minerales óseos con el envejecimiento y de algunas formas familiares de osteoporosis (v. capítulo 20).

Sea cual fuere la base, la deficiencia de vitamina D tiende a causar hipocalcemia. Cuando esta se produce, aumenta la producción de PTH, que: 1) activa la α_1 -hidroxilasa, con lo que incrementa la cantidad de vitamina D activa y la absorción de calcio; 2) moviliza calcio del hueso; 3) disminuye la excreción renal de calcio, y 4) aumenta la excreción renal de fosfato. Por tanto, la concentración sérica de calcio se recupera hasta casi normalizarse, pero la hipofosfatemia persiste, de forma que la mineralización ósea está alterada o existe un alto recambio óseo.

Para comprender los cambios morfológicos que se producen en el raquitismo y la *osteomalacia*, se describen brevemente los procesos de desarrollo y mantenimiento del hueso en condiciones normales. El desarrollo de los huesos planos del esqueleto comporta la osificación intramembranosa, mientras que la formación de los huesos tubulares largos refleja una osificación endocondral. Con la formación de hueso intramembranoso, las células mesenquimatosas se diferencian directamente en osteoblastos, que sintetizan la matriz osteoide de colágeno en la que se deposita el calcio. Por el contrario, con la osificación endocondral, el cartílago en crecimiento de las placas epifisarias está mineralizado de forma provisional, y después se produce una resorción progresiva y es sustituido por matriz osteoide, que sufre una mineralización para crear hueso (fig. 7-21, A).

MORFOLOGÍA

La principal alteración en el raquitismo y la osteomalacia es un exceso de matriz ósea no mineralizada.

Sin embargo, los cambios que se producen en los huesos en crecimiento de niños con raquitismo se complican por una

calcificación provisional inadecuada de cartílago epifisario, que altera el crecimiento de hueso endocondral. En el raquitismo se produce la siguiente secuencia:

- Crecimiento excesivo de cartílago epifisario por calcificación provisional inadecuada y fracaso de las células cartilaginosas para madurar y desintegrarse
- Persistencia de masas irregulares y distorsionadas de cartílago, parte de las cuales se proyectan en la cavidad medular
- Depósito de matriz osteoide sobre restos cartilaginosos mal mineralizados
- Alteración de la sustitución ordenada de cartílago por matriz osteoide, con dilatación y expansión lateral de la unión costocondral (fig. 7-21, B)
- Crecimiento excesivo anómalo de capilares y fibroblastos en la zona desorganizada por microfracturas y tensiones en el hueso débil formado y mal mineralizado inadecuadamente
- Deformación ósea por pérdida de la rigidez estructural de los huesos en desarrollo

Los cambios óseos macroscópicos dependen de la gravedad del proceso raquítrico, de su duración y, en concreto, de las tensiones a las que están sometidos los huesos del individuo. Durante la fase de no deambulación del primer año de vida, la cabeza y el tórax son las que aguantan la mayor tensión. Los huesos occipitales blandos pueden aplanarse, y los parietales, torcerse hacia dentro por la presión; al liberar la presión, el retroceso elástico devuelve los huesos a sus posiciones originales (**craneotabes**). Un exceso de osteoide produce **abombamiento frontal** y el aspecto cuadrado de la cabeza. La deformación del tórax se debe a un crecimiento excesivo de cartílago o tejido osteoide en la unión costocondral, que da lugar al **«rosario raquítrico»**. Las áreas metafisarias debilitadas del tórax están sometidas al estiramiento de los músculos respiratorios y, por tanto, se doblan hacia dentro, con lo que crean la protrusión anterior del esternón (**tórax en quilla**). El

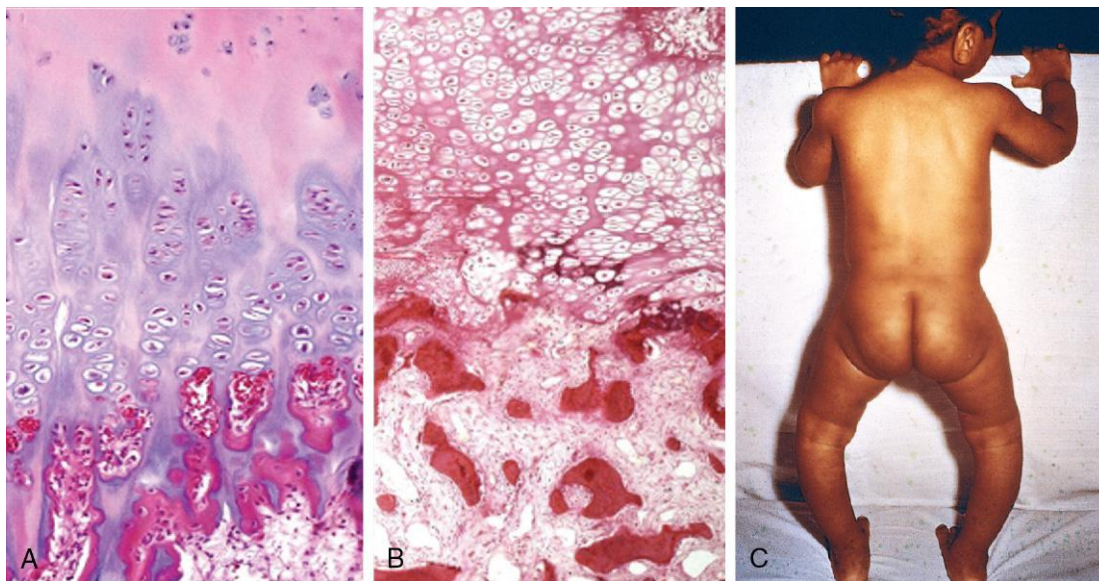


Figura 7-21 Raquitismo. **A.** Unión costocondral normal de un niño pequeño. Obsérvense la formación en empalizada del cartílago y la transición ordenada desde el cartílago al hueso nuevo. **B.** Unión costocondral en un caso de raquitismo, en la que la formación en empalizada del cartílago está ausente. Las trabéculas más oscuras corresponden a un hueso bien formado, mientras que las más pálidas contienen osteoide no calcificado. **C.** Obsérvese el abombamiento de las piernas como consecuencia de la formación de hueso con mineralización deficiente en un niño con raquitismo.

(B, por cortesía del Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

tirón interno en el borde del diafragma crea la **escotadura de Harrison**, que rodea la cavidad torácica en el borde inferior de la caja torácica. La pelvis puede deformarse. Cuando un niño que ya camina desarrolla raquitismo, es probable que las deformidades afecten a la columna, la pelvis y los huesos largos (p. ej., tibia), y causen **lordosis lumbar** y **arqueamiento de las piernas** (fig. 7-21, C).

En los adultos, la carencia de vitamina D altera la remodelación ósea normal que se produce durante la vida. La matriz osteoide recién formada por los osteoblastos está mal mineralizada, lo que produce el característico exceso de osteoide persistente de la osteomalacia. Aunque los contornos del hueso no resultan afectados, el hueso es débil y vulnerable a fracturas macroscópicas o microscópicas, que es más probable que afecten a los cuerpos vertebrales y a los cuellos femorales. Microscópicamente, el osteoide no mineralizado puede visualizarse como una capa gruesa de matriz (que se tiñe de rosa en preparados de hematoxilina y eosina) dispuesta sobre las trabéculas más basófilas, normalmente mineralizadas.

Toxicidad. La exposición prolongada a la luz solar normal no produce un exceso de vitamina D, pero megadosis de vitamina administrada por vía oral pueden producir hipervitaminosis. En los niños, la hipervitaminosis D puede adoptar la forma de calcificaciones metastásicas de tejidos blandos como el riñón; en los adultos, causa dolor óseo e hipercalcemia. De pasada, cabe señalar que el potencial tóxico de esta vitamina es tan grande que en dosis lo bastante grandes es un potente raticida.

Vitamina C (ácido ascórbico)

La carencia de vitamina C hidrosoluble conduce al desarrollo de **escorbuto**, caracterizado principalmente por *enfermedad ósea en niños en crecimiento, y hemorragias y defectos de la cicatrización en niños y adultos*. A los marineros de la British Royal Navy se les apodó «limeros» porque, a finales del siglo XVIII, la Navy empezó a proporcionar zumo de lima y limón a los marineros para prevenir el escorbuto durante su larga estancia en el mar.

No fue hasta 1932 que se identificó y sintetizó el ácido ascórbico. A diferencia de la vitamina D, el ácido ascórbico no se sintetiza endógenamente en el ser humano y, por tanto, depende totalmente de la dieta. Se encuentra en la leche y en algunos productos animales (hígado, pescado) y es abundante en varias frutas y verduras. Todas las dietas, excepto las más restringidas, aportan cantidades adecuadas de vitamina C.

Función. El ácido ascórbico actúa en varias vías biosintéticas por la aceleración de las reacciones de hidroxilación y amidación. La función más claramente establecida de la vitamina C es la activación de prolil y lisilo hidroxilasas a partir de precursores inactivos, para la hidroxilación del procolágeno. El procolágeno mal hidroxilado adquiere una configuración helicoidal estable y no puede entrecruzarse adecuadamente, de forma que es mal secretado por los fibroblastos. Las moléculas que se secretan carecen de fuerza de tensión, y son más solubles y vulnerables a la degradación enzimática. El colágeno, normalmente con el mayor contenido de hidroxiprolina, es el más afectado, especialmente en los vasos sanguíneos, lo que explica la predisposición a la hemorragia de los pacientes con escorbuto. Además, parece que una deficiencia de vitamina C produce la supresión de la velocidad de síntesis de polipéptidos de colágeno, independientemente de un efecto en la hidroxilación de la prolina.

La vitamina C también tiene propiedades antioxidantes, como son la capacidad de eliminar los radicales libres directamente y participar en reacciones metabólicas que regeneran la forma antioxidante de la vitamina E.

Estados de deficiencia. En la figura 7-22 se muestran las consecuencias de la deficiencia de vitamina C. Afortunadamente, el raquitismo ha dejado de ser un problema global debido a la abundancia de ácido ascórbico de muchos alimentos. En ocasiones se encuentra, incluso, en poblaciones ricas como una deficiencia secundaria, sobre todo en ancianos, personas que viven solas y alcohólicos crónicos — grupos de población que a menudo presentan unos patrones de alimentación erráticos e inadecuados —. Ocasionalmente se observa escorbuto en pacientes sometidos a diálisis peritoneal, hemodiálisis y en consumidores de alimentos de moda.

Toxicidad. El concepto popular de que las megadosis de vitamina C protegen frente al resfriado común o al menos disipan los

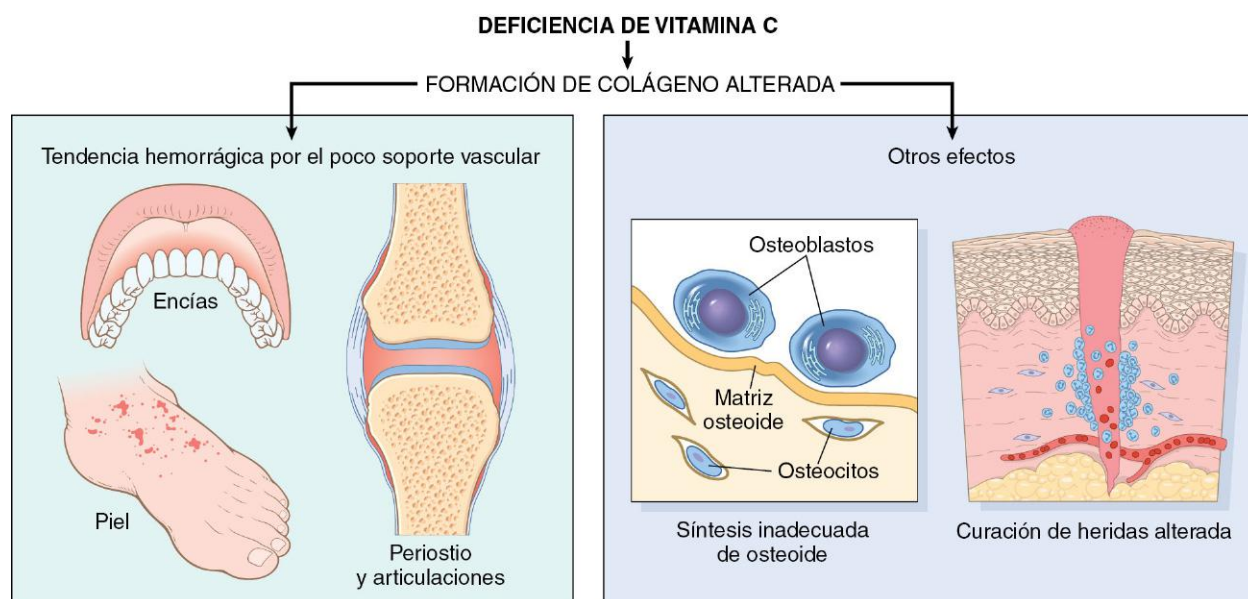


Figura 7-22 Principales consecuencias de la deficiencia de vitamina C causada por una formación de colágeno alterada. Entre las mismas se encuentran: tendencia hemorrágica por el poco soporte vascular, formación inadecuada de matriz osteoide y curación de heridas alterada.

síntomas no se ha confirmado en estudios clínicos controlados. Este ligero alivio probablemente sea el resultado de una acción antihistamínica leve del ácido ascórbico. El gran exceso de vitamina C es excretado rápidamente por la orina, pero puede causar uricosuria y un aumento de la absorción de hierro, con la potencial sobrecarga de hierro.

En las tablas 7-9 y 7-10 se enumeran y caracterizan brevemente otras vitaminas y algunos minerales esenciales. El ácido fólico y la vitamina B₁₂ se describen en el capítulo 11.

RESUMEN

Enfermedades nutricionales

- En los países pobres, la DPC primaria es una causa frecuente de mortalidad infantil. Los dos principales síndromes de DPC son el marasmo y el *kwashiorkor*. La DPC secundaria se observa en los pacientes con enfermedades crónicas y cáncer avanzado (caquexia).
- El *kwashiorkor* se caracteriza por hipoalbuminemia, edema generalizado, hígado graso, alteraciones cutáneas y trastornos de la inmunidad. Está causado por dietas bajas en proteínas pero de contenido calórico normal.
- El marasmo se caracteriza por emaciación secundaria a pérdida de masa muscular y grasa, con conservación relativa

de la albúmina sérica. Está causado por dietas con una significativa deficiencia de calorías —tanto proteicas como no proteicas—.

- La anorexia nerviosa es un estado de inanición autoprovocado; se caracteriza por amenorrea y por las múltiples consecuencias de unas concentraciones bajas de hormona tiroidea. La bulimia es un trastorno en el que se alternan atracones de comida y vómitos provocados.
- Las vitaminas A y D son liposolubles y cuentan un amplio margen de actividades. La vitamina A y las del grupo de la vitamina B son hidrosolubles (v. en la tabla 7-9 una lista de las funciones y síndromes de deficiencias de las vitaminas).

Obesidad

En EE. UU., la obesidad ha alcanzado proporciones de epidemia. La prevalencia de la obesidad ha aumentado del 13 al 34% entre 1960 y 2008, y en 2009 el 68% de los norteamericanos de entre 20 y 75 años de edad tenían sobrepeso. Igualmente alarmante es la obesidad infantil, un potente factor predictivo de la obesidad de los adultos, que también aumentó dos o tres veces en el mismo período. En otros estudios más recientes se propone que la epidemia de obesidad también se está extendiendo con rapidez en países en vías de desarrollo, como la India. En todo

Tabla 7-9 Vitaminas principales funciones y síndromes de deficiencias

Vitamina	Funciones	Síndromes de deficiencias
Liposolubles		
Vitamina A	Un componente de los pigmentos visuales Mantenimiento de epitelios especializados Mantenimiento de resistencia a la infección	Ceguera nocturna, xeroftalmía, ceguera Metaplasia escamosa Vulnerabilidad a las infecciones, sobre todo al sarampión
Vitamina D	Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo, así como la mineralización del hueso	Raquitismo en los niños Osteomalacia en los adultos
Vitamina E	Antioxidante principal; elimina radicales libres	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Actúa como cofactor en la carboxilación hepática de procoagulantes: factores II (protrombina), VII, IX y X; y proteínas C y S	Diátesis hemorrágica
Hidrosolubles		
Vitamina B ₁ (tiamina)	Como pirofosfato, es coenzima en las reacciones de descarboxilación	Beriberi seco y húmedo, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff
Vitamina B ₂ (riboflavina)	Es convertida a las coenzimas mononucleótido de flavina y dinucleótido de flavina-adenina (cofactores de numerosas enzimas en el metabolismo intermedio)	Queilosis, estomatitis, glositis, dermatitis, vascularización corneal
Niacina	Se incorpora en la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) y NAD-fosfato, que participa en diversas reacciones de oxidación-reducción	Pelagra; las «tres D»: demencia, dermatitis, diarrea
Vitamina B ₆ (piridoxina)	Sus derivados actúan como coenzimas en numerosas reacciones del metabolismo intermedio	Queilosis, glositis, dermatitis, neuropatía periférica
Vitamina B ₁₂	Requerida para el metabolismo normal del folato y la síntesis del ADN Mantenimiento de la mielinización de los cordones medulares	Enfermedad sistémica combinada (anemia megaloblástica y degeneración de los cordones medulares)
Vitamina C	Actúa en numerosas reacciones de oxidación-reducción (redox) y en la hidroxilación del colágeno	Escorbuto
Folato	Esencial para la transferencia y uso de unidades de un carbono en la síntesis del ADN	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural
Ácido pantoténico	Incorporado en la coenzima A	No se ha identificado ningún síndrome no experimental
Biotina	Cofactor en las reacciones de carboxilación	No existe un síndrome clínico definido

Tabla 7-10 Algunos oligoelementos y sus síndromes de deficiencias

Elemento	Función	Base de la deficiencia	Manifestaciones clínicas
Cinc	Componente de enzimas, sobre todo oxidadas	Aporte complementario inadecuado en las dietas artificiales Interferencia con la absorción por otros constituyentes de la dieta Trastorno metabólico congénito	Exantema alrededor de ojos, boca, nariz y ano (acrodermatitis enteropática) Anorexia y diarrea Retraso del crecimiento en niños Función mental deprimida Retraso de la cicatrización de las heridas y de la respuesta inmunológica Trastorno de la visión nocturna Infertilidad
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina, así como de diversas metaloenzimas que contienen hierro	Dieta inadecuada Hemorragia crónica	Anemia hipocrómica microcítica
Yodo	Componente de la hormona tiroidea	Suministro inadecuado de alimentos y agua	Bocio e hipotiroidismo
Cobre	Componente de la citocromo c oxidasa, dopamina β-hidroxilasa, tirosinasa, lisilo oxidasa, y alguna enzima desconocida que participa en el entrecruzamiento (cross-linking) del colágeno	Aporte complementario inadecuado en dietas artificiales Interferencia con la absorción	Debilidad muscular Trastornos neurológicos Entrecruzamiento anómalo del colágeno
Flúor	Mecanismo desconocido	Cantidades inadecuadas en tierra y agua Aporte complementario inadecuado	Caries dental
Selenio	Componente de la glutatión-peroxidasa Antioxidante con la vitamina E	Cantidades inadecuadas en tierra y agua	Miopatía Miocardiopatía (enfermedad de Keshan)

el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en el año 2015 habrá 700 millones de adultos obesos. Las causas de esta epidemia son complejas, pero, indudablemente, están relacionadas con los cambios sociales que se introducen en la dieta y en los niveles de actividad física. *La obesidad se asocia al aumento de riesgo de varias enfermedades importantes (p. ej., diabetes o hipertensión)*, con lo que se convierte en un importante problema de salud pública. De hecho, en 2009 se calculó que el coste de la asistencia sanitaria de la obesidad había aumentado a 147.000 millones de dólares en EE. UU., un precio que parece destinado a crecer a medida que aumenta la talla media de la nación.

La *obesidad* se define como un estado de aumento del peso corporal debido a la acumulación de tejido adiposo, que es de una magnitud suficiente como para producir acontecimientos adversos en la salud. ¿Cómo se mide la acumulación de grasa? Se han diseñado algunos métodos de alta tecnología, pero, para fines prácticos, se utilizan habitualmente las siguientes mediciones:

- Alguna expresión del peso en relación con la talla, como la medición conocida como *índice de masa corporal* (IMC) = (peso en kilos)/(talla en metros)², o kg/m²
- Medición de pliegues cutáneos
- Varios perímetros corporales, especialmente la relación cintura-cadera

El IMC se correlaciona estrechamente con la grasa corporal. Los IMC situados en el intervalo entre 18,5 y 25 kg/m² se consideran normales, mientras que los que se encuentran entre 25 y 30 kg/m² identifican el sobrepeso, y los mayores de 30 kg/m², a las personas obesas. En general, se acepta que un IMC mayor de 30 kg/m² confiere un riesgo para la salud. Para simplificar, en la exposición que sigue se aplicará el término *obesidad* al sobrepeso y a la obesidad verdadera.

Los efectos adversos de la obesidad están relacionados no solo con el peso corporal total sino también con la distribución de la grasa almacenada. La *obesidad central*, o *visceral*, en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y las vísceras circundantes), se asocia a un riesgo mucho mayor de enfermedades graves respecto a la

acumulación de grasa siguiendo una distribución difusa en el tejido subcutáneo.

La etiología de la obesidad es compleja y no se conoce con detalle, aunque sabemos que participan factores genéticos, ambientales y psicológicos. En pocas palabras, la obesidad es un trastorno del balance energético. Los dos lados de la ecuación de la energía, ingesta y gasto, están delicadamente regulados por mecanismos nerviosos y hormonales, de manera que el peso corporal se mantiene dentro de un estrecho margen durante muchos años. Aparentemente, este delicado equilibrio está controlado por un punto de control interno, o «lipostato», que detecta la cantidad de reservas energéticas (tejido adiposo) y regula, en consecuencia, la ingesta de alimentos y el gasto energético. Recientemente se han identificado los «genes de la obesidad». Como cabría esperar, codifican los componentes moleculares del sistema fisiológico que regula el balance energético. Uno de los participantes principales en la homeostasis energética es el gen *LEP*, con su producto, la *leptina*. Este miembro único de la familia de las citocinas que es segregado por los adipocitos regula ambos lados de la ecuación energética — la ingesta de alimentos y el gasto energético —. Como veremos a continuación, *el efecto neto de la leptina consiste en una reducción de la ingestión de alimentos y en una mejora del gasto energético*.

De manera simplificada, podría expresarse que los mecanismos neurohumorales que regulan el balance energético y el peso corporal se pueden dividir en tres componentes (fig. 7-23):

- El *sistema periférico o aferente* genera señales desde varios lugares. Sus componentes principales son la *leptina* y la *adiponectina*, producidas por los adipocitos, la *insulina*, desde el páncreas, la *grelina*, desde el estómago, y el *péptido YY*, desde el íleon y el colon. La leptina, descrita detalladamente más adelante, reduce la ingesta de alimentos. La secreción de grelina estimula el apetito y puede actuar como señal «iniciadora de la comida». El péptido YY, liberado posprandialmente por las células endocrinas del íleon y del colon, es una señal de saciedad.
- El *núcleo arciforme del hipotálamo*, que procesa e integra las señales periféricas y genera señales nuevas que son transmitidas por: 1) las neuronas POMC (proopiomelanocortina) y CART (transcrito

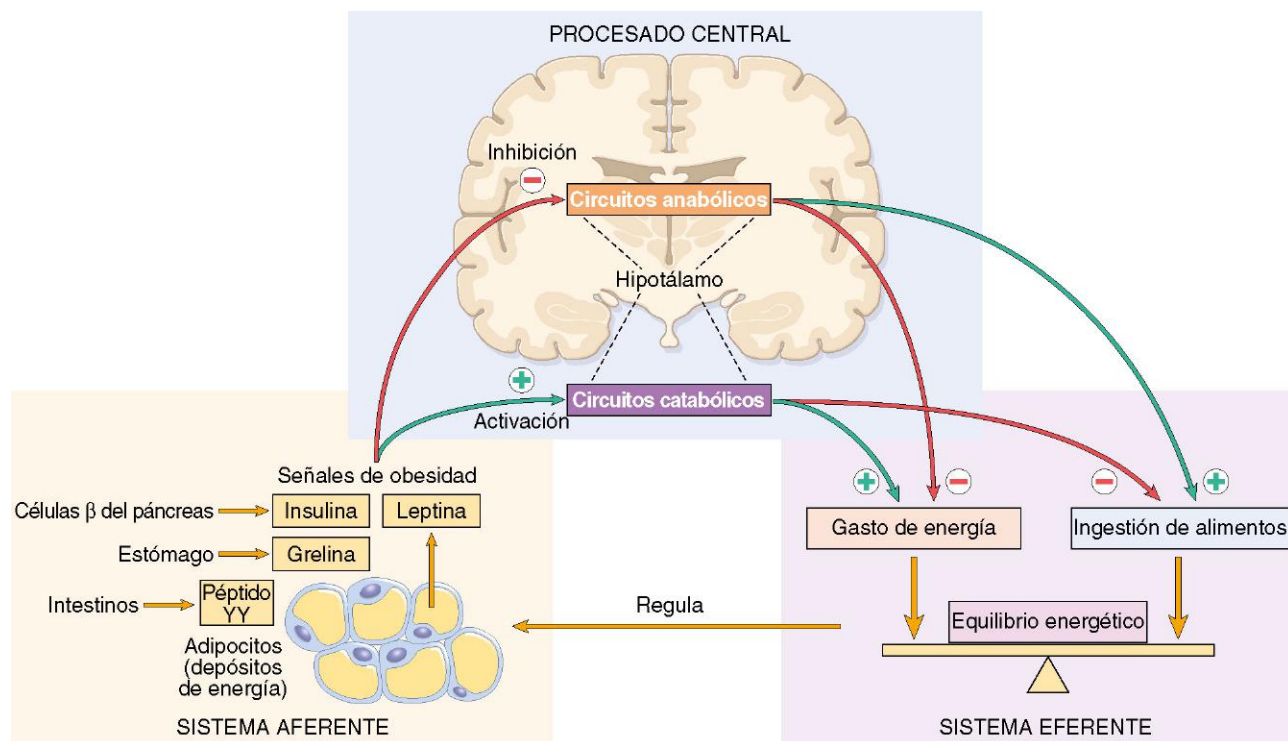


Figura 7-23 Circuito regulador del equilibrio energético. Cuando se almacena una cantidad suficiente de energía en el tejido adiposo y el individuo está bien alimentado, se suministran señales aferentes de obesidad (insulina, leptina, grelina, péptido YY) a las unidades de procesamiento de las neuronas centrales (en el hipotálamo). En esta zona, las señales de obesidad inhiben los circuitos anabólicos y activan los circuitos catabólicos. A continuación, los brazos efectores de estos circuitos centrales influyen sobre el equilibrio energético al inhibir la ingestión de alimentos y favorecer el gasto de energía. A su vez, ello reduce el depósito de energía y «disminuyen» las señales que estimulan la obesidad. Por otro lado, cuando el depósito de energía está bajo, los circuitos anabólicos disponibles se encargan (a expensas de los catabólicos) de generar depósitos de energía en forma de tejido adiposo.

regulado por cocaína y anfetaminas), y 2) neuronas NPY (neuropéptido Y) y AgRP (péptido relacionado con el aguti).

- El *sistema eferente*, que consiste en neuronas hipotalámicas reguladas por el núcleo arciforme. Las neuronas POMC/CART activan las neuronas eferentes que potencian el gasto energético y la pérdida de peso, mientras que las neuronas NPY/AgRP activan las neuronas eferentes que fomentan la ingesta de alimentos y el aumento de peso. Las señales transmitidas por las neuronas eferentes también se comunican con centros del prosencéfalo y del mesencéfalo que controlan el sistema nervioso autónomo.

A continuación, se comentan los tres componentes más importantes del sistema aferente que regulan el apetito y la saciedad: la leptina, el tejido adiposo y las hormonas intestinales.

Leptina

Mediante mecanismos complejos que aún no conocemos con detalle, la producción de leptina está regulada por el nivel de adecuación de los depósitos de grasa. Cuando el tejido adiposo es abundante se estimula la secreción de leptina y la hormona se desplaza hasta el hipotálamo, donde reduce la ingesta de alimentos al estimular las neuronas POMC/CART e inhibir las neuronas NPY/AgRP. Cuando los depósitos de grasa corporal son inadecuados, se produce la secuencia contraria y disminuye la secreción de leptina, con lo que aumenta la ingesta de alimentos. En las personas que mantienen un peso estable, las actividades de ambas vías se encuentran en equilibrio. Además, la leptina aumenta el gasto energético al estimular la actividad física, el consumo de energía y la *termogenia*, que producen los efectos catabólicos más importantes mediados por la leptina a través del hipotálamo. La termogenia parece estar controlada, en parte, por señales

hipotalámicas eferentes que aumentan la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas en el tejido adiposo. Los adipocitos expresan receptores β_3 -adrenérgicos que, cuando son estimulados por la presencia de noradrenalina, provocan la hidrólisis de ácidos grasos y desconectan la relación entre producción y depósito de la energía.

En roedores y en el ser humano, las mutaciones con pérdida de función que afectan a los componentes de la vía de la leptina dan lugar a obesidad masiva. Los ratones con mutaciones que desactivan el gen de la leptina o su receptor no pueden detectar la idoneidad de los depósitos de grasa y se comportan como si estuvieran malnutridos, de modo que comen vorazmente. Igual que en los ratones, las mutaciones del gen de la leptina o de su receptor en el ser humano puede causar obesidad masiva, aunque se trata de una situación poco habitual. *Más frecuentes son las mutaciones del gen del receptor 4 de melanocortina (MC4R), que se detectan en el 4-5% de los pacientes con obesidad masiva.* Esos rasgos monogénicos subrayan la importancia de la vía de la leptina en el control del peso corporal y es posible que se descubran más tipos frecuentes de defectos en esta vía en los sujetos obesos. Por ejemplo, muchas personas obesas tienen altas concentraciones sanguíneas de leptina, lo que indicaría que la resistencia a esta es prevalente en el ser humano.

Tejido adiposo

Además de la leptina, el tejido adiposo produce otros mediadores, como adiponectina, citocinas, quimiocinas y hormonas esteroideas, que hacen que el tejido adiposo funcione como un puente entre el metabolismo lipídico, la nutrición y las respuestas inflamatorias. *El número total de adipocitos se establece en la adolescencia y es mayor en personas que han sido obesas*

en la infancia, otro motivo más de preocupación respecto a la obesidad infantil. Aunque en la edad adulta cada año se renueva el 10% de los adipocitos, el número final se mantiene constante, con independencia de la masa corporal del sujeto. El fracaso de las dietas se debe, en parte, a que la pérdida de grasa de los adipocitos provoca el descenso de las concentraciones de leptina, lo que estimula el apetito y disminuye el gasto energético.

Hormonas intestinales

Las hormonas intestinales son iniciadoras y terminadoras de la alimentación volitiva que actúan con rapidez. Ejemplos prototípicos son la grelina y el péptido YY (PYY). La grelina se produce en el estómago y es el único péptido intestinal conocido que aumenta la ingesta de alimentos. Parece actuar estimulando las neuronas NPY/AgRP en el hipotálamo. Las concentraciones de grelina normalmente aumentan antes de las comidas y descienden 1-2 h después, aunque esta reducción se atenúa en personas obesas. El PYY se segrega desde las células endocrinas en el íleon y el colon en respuesta al consumo de alimentos. Cabe suponer que actúa estimulando las neuronas POMC/CART en el hipotálamo, con lo que disminuye la ingesta de alimentos.

Consecuencias clínicas de la obesidad

La obesidad, en particular la obesidad central, es un factor de riesgo conocido de varias enfermedades como la diabetes de tipo 2, la enfermedad cardiovascular y el cáncer. La obesidad central también se sitúa en el centro de un grupo de alteraciones conocidas como síndrome metabólico, que se caracteriza por anomalías del metabolismo de los glúcidos y lípidos, junto a hipertensión y signos de un estado sistémico proinflamatorio. Los mecanismos que subyacen en esas asociaciones son complejos y probablemente estén interrelacionados. Es importante mencionar las siguientes asociaciones:

- La obesidad se relaciona con *resistencia a la insulina* e hiperinsulinemia, características importantes de la diabetes de tipo 2 (en el pasado denominada diabetes no insulino dependiente). Se ha propuesto que, a su vez, el exceso de insulina podría participar en la retención de sodio, la expansión del volumen sanguíneo, la producción excesiva de noradrenalina y la proliferación del músculo liso, todas ellas características distintivas de la hipertensión. Sea cual sea el mecanismo, *el riesgo de desarrollar hipertensión entre las personas previamente normotensas aumenta proporcionalmente con el peso*.
- Las personas obesas tienen normalmente hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol ligado a HDL, factores que aumentan el riesgo de presentar *arteriopatía coronaria*. La asociación entre obesidad y enfermedad cardíaca no es directa, y la existencia de un vínculo entre ambas guarda una relación mayor con la diabetes y la hipertensión asociadas que con el peso en sí mismo.
- *En el sobrepeso también aumenta la incidencia de determinados cánceres*, incluidos los de esófago, glándula tiroides, colon y riñón en los hombres, y de esófago, endometrio, vesícula biliar y riñón en las mujeres. En conjunto, la obesidad estaría relacionada con aproximadamente el 20% de las muertes por cáncer en las mujeres y con el 14% en los hombres. Los mecanismos subyacentes son desconocidos y es probable que sean múltiples. Uno de los que se sospecha es la hiperinsulinemia. La insulina aumenta las concentraciones del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), que puede estimular el crecimiento y la supervivencia de muchos tipos de células cancerosas al activar el receptor cognado IGF1R. La asociación de la obesidad y el cáncer de endometrio puede ser indirecta: las concentraciones altas de estrógenos se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de endometrio (v. capítulo 18), y la obesidad eleva las concentraciones de

estrógenos. Los datos en relación con el cáncer de mama son más controvertidos.

- La *esteatohepatitis no alcohólica* se suele asociar a obesidad y a diabetes de tipo 2. Esta afección, también denominada hígado graso no alcohólico, puede evolucionar a fibrosis y cirrosis (v. capítulo 15).
- La *colecistitis (litiasis biliar)* es seis veces más frecuente en pacientes obesos que en sujetos delgados. El mecanismo se centra, principalmente, en el aumento del colesterol corporal total, del metabolismo del colesterol y de la excreción de colesterol en la bilis, que, a su vez, predispone a las personas afectadas a la formación de litiasis biliar rica en colesterol (v. capítulo 15).
- El *síndrome de hipoventilación* comprende un conjunto de anomalías respiratorias presentes en personas muy obesas. Se ha denominado *síndrome de Pickwick*, en relación con el joven obeso que se quedaba dormido continuamente en la obra *Los papeles del club Pickwick*, de Charles Dickens. La hipersomnolencia, tanto nocturna como diurna, es característica y a menudo se asocia a pausas de apnea durante el sueño, policitemia y, finalmente, insuficiencia cardíaca derecha.
- La obesidad importante es un factor que predispone al desarrollo de la enfermedad articular degenerativa (*artrosis*). Esta forma de artritis, que típicamente aparece en personas mayores, se atribuye, en gran parte, a los efectos acumulados del desgaste articular. Cuanto mayor sea la carga de grasa corporal, mayor será el traumatismo que sufran las articulaciones con el paso del tiempo.
- Los marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) y las citocinas proinflamatorias como el TNF, están elevados en las personas obesas. Se desconoce la causa de tal inflamación; se han propuesto tanto efectos proinflamatorios directos del exceso de lípidos circulantes como un aumento de la liberación de citocinas desde los adipocitos cargados de lípidos. Sea cual sea la causa, se cree que la inflamación crónica puede contribuir a muchas de las complicaciones de la obesidad, como la resistencia a la insulina, las anomalías metabólicas, la trombosis, la enfermedad cardiovascular y el cáncer.

RESUMEN

Obesidad

- La obesidad es un trastorno de la regulación de la energía. Aumenta el riesgo de diversos trastornos significativos, como resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión e hipertrigliceridemia (todos ellos asociados a la aparición de cardiopatía isquémica).
- La regulación del equilibrio energético es muy compleja. Tiene tres componentes principales: 1) señales aferentes proporcionadas, principalmente, por la insulina, la leptina, la grelina y el péptido YY; 2) el sistema hipotalámico central de melanocortina, que integra las señales aferentes y desencadena las eferentes, y 3) las señales eferentes que controlan el equilibrio energético.
- La leptina tiene un papel esencial en el balance energético. Su producción desde el tejido adiposo está regulada por la abundancia de los depósitos de grasa. Se une a sus receptores en el hipotálamo, con lo que reduce la ingesta de alimentos al estimular las neuronas POMC/CART e inhibir las neuronas NPY/AgRP.
- Además de la diabetes y la enfermedad cardiovascular, la obesidad también se asocia al aumento de riesgo de ciertos cánceres, hígado graso no alcohólico y litiasis biliar.

Dieta y enfermedades sistémicas

Se han abordado los problemas derivados de una nutrición excesiva o deficiente, además de las deficiencias específicas de nutrientes; sin embargo, la composición de la dieta, incluso en ausencia de alguno de estos problemas, puede tener una importante contribución en la etiología y la progresión de diversas enfermedades. A continuación, se ofrecen algunos ejemplos.

Actualmente, uno de los temas más importantes y controvertidos es la contribución de la dieta a la aterogenia. La cuestión principal es: «¿Puede la modificación dietética —en concreto, la reducción del consumo de colesterol y grasas animales saturadas (p. ej., huevos, mantequilla, carne de ternera) — reducir las concentraciones séricas de colesterol y prevenir o retrasar el desarrollo de aterosclerosis (sobre todo, cardiopatía coronaria)?». El adulto medio de EE. UU. consume una gran cantidad de grasa y colesterol al día, con un índice de ácidos grasos saturados/ácidos grasos poliinsaturados de alrededor de 3:1. La disminución del nivel de grasas saturadas al nivel de las poliinsaturadas reduce un 10-15% el colesterol sérico en unas semanas. Los aceites vegetales (p. ej., de maíz y alazor) y el de pescado contienen ácidos grasos poliinsaturados y son buenas fuentes de lípidos hipocolesterolémicos. Los ácidos grasos del aceite de pescado que pertenecen a la familia ω -3 o n -3 tienen más enlaces dobles que los ácidos grasos ω -6 o n -6 hallados en los aceites vegetales. Un estudio en holandeses cuya dieta diaria habitual contenía 30 g de pescado reveló una frecuencia sustancialmente menor de muerte por cardiopatía coronaria que entre los sujetos comparables del grupo control, lo que ofreció algo de esperanza (pero no una prueba definitiva) al señalar que los complementos a largo plazo de alimentos con ácidos grasos ω -3 son beneficiosos para reducir la arteriopatía coronaria.

Existen otros ejemplos del efecto de la dieta sobre la enfermedad.

- La hipertensión se reduce mediante la restricción dietética de sodio.
- Algunos investigadores creen que la fibra dietética, que aumenta la masa fecal, tiene un efecto preventivo frente a la diverticulosis del colon.
- Se ha demostrado claramente que la restricción calórica prolonga la vida en animales experimentales, incluyendo monos. No está clara la base de esta llamativa observación (v. capítulo 1).
- Incluso se ha promocionado el consumo de ajo para proteger frente a la cardiopatía (y también frente a los besos —y frente al diablo—), aunque la investigación aún no ha demostrado claramente este efecto.

Dieta y cáncer

Con respecto a la carcinogenia, preocupan tres aspectos de la dieta: 1) el contenido de carcinógenos exógenos; 2) la síntesis endógena de carcinógenos a partir de los componentes dietéticos, y 3) la falta de factores protectores.

- Un ejemplo de carcinógeno exógeno es la **aflatoxina**, que en partes de Asia y África constituye un factor importante en la aparición de carcinoma hepatocelular. La exposición a aflatoxina causa una mutación específica (codón 249) en el gen *P53* de las células tumorales. En los estudios epidemiológicos, la presencia de la mutación se usa como «señal molecular» de exposición a aflatoxina. Persiste el debate sobre la carcinogenicidad o no de los aditivos alimentarios, edulcorantes artificiales y pesticidas contaminantes. Aunque

algunos edulcorantes artificiales (ciclamatos y sacarina) han sido implicados en la aparición de cáncer vesical, faltan aún evidencias convincentes.

- La preocupación sobre la síntesis *endógena* de los carcinógenos o los promotores a partir de componentes de la dieta está relacionada, principalmente, con los carcinomas gástricos. Al haberse demostrado claramente que en animales inducen la aparición de cáncer gástrico, las *nitrosaminas* y las *nitrosamidas* han sido implicadas en la generación de estos tumores en el ser humano. En el organismo, estos compuestos se forman a partir de nitritos y aminas o amidas derivadas de proteínas digeridas. Las fuentes de nitritos son el nitrito sódico añadido a los alimentos como conservante y los nitratos presentes en las verduras comunes (que son reducidos en el intestino por la flora intestinal). Por tanto, la producción endógena de agentes carcinógenos a partir de componentes de la dieta podría ser factible, lo que tendría un efecto sobre el estómago.
- Combinada con un bajo consumo de fibra, la ingestión elevada de grasa animal se ha implicado como causa del cáncer de colon. La explicación más convincente de esta asociación es la siguiente: el consumo elevado de grasa aumenta las concentraciones de ácidos biliares en el intestino, lo que, a su vez, modifica la flora intestinal y favorece el crecimiento de bacterias microaerófilas. Los ácidos biliares o los metabolitos producidos por estas bacterias podrían servir como carcinógenos o promotores. Así, el efecto protector de una dieta rica en fibras podría estar relacionado con: 1) el incremento del volumen de las heces y la disminución del tiempo de tránsito por el intestino, lo que reduciría la exposición de la mucosa frente a posibles agresores, y 2) la capacidad de ciertas fibras para fijar los carcinógenos y proteger, de este modo, la mucosa. Sin embargo, los intentos realizados para demostrar estas teorías mediante estudios clínicos y experimentales han conseguido resultados contradictorios.
- Se ha supuesto que las vitaminas C y E, los β -carotenos y el selenio tienen efectos anticarcinógenos debido a sus propiedades antioxidantes. No obstante, hasta la fecha no existen evidencias convincentes de que estos antioxidantes actúen como agentes quimiopreventivos. Como ya se ha mencionado, el ácido retinoico favorece la diferenciación epitelial y, al parecer, revierte la metaplasia intestinal.

Por tanto, a pesar de las muchas tendencias tentadoras y las proclamas de «gurús de la dieta», hasta ahora no existe ninguna prueba definitiva de que la dieta, en general, pueda causar o proteger frente al cáncer. No obstante, persiste la preocupación de que los carcinógenos acechen en cosas tan placenteras como un jugoso bistec y un rico helado.

BIBLIOGRAFÍA

- Bellinger DC: Lead. *Pediatrics* 113:1016, 2004. [Excelente revisión sobre el tema.]
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al: Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 9:667, 2009. [Revisión de los riesgos de cáncer que presenta el tabaco de mascar a nivel mundial.]
- Centers for Disease Control Prevention: Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2005. [Importante encuesta sobre sustancias químicas ambientales, con comentarios sobre la exposición y los riesgos para la salud.]
- Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Annu Rev Phys* 73:135, 2011. [Actualización que analiza el alcance y las posibles consecuencias de la exposición humana a este tipo de agentes químicos.]
- Clarkson TW, et al: The toxicology of mercury, current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med* 349:1731, 2003. [Excelente revisión del tema.]

- Gregor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29:445, 2011. [Conciso análisis de las actuales perspectivas del estado proinflamatorio asociado a la obesidad.]
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al: Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 299:1036, 2008. [Informe referido al riesgo persistentemente elevado de cáncer de mama en mujeres 3 años después de interrumpir la THS.]
- Hollick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007. [Amplia revisión referida a la carencia de vitamina D.]
- Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI: The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr* 30:273, 2010. [Interesante perspectiva sobre el síndrome metabólico, enfocada desde el punto de vista de la función de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético.]
- Manson JE, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349:523, 2003. [Estudio fundamental de la Women's Health Initiative.]
- Pope CA, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 360:376, 2009. [Interesante informe en el que se correlacionan los aumentos de la esperanza de vida en las principales ciudades de EE. UU. y la disminución de la contaminación atmosférica por partículas en suspensión.]
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 356:1670, 2007. [Importante informe que documenta la reducción de la incidencia del cáncer de mama que se produjo a raíz de su vinculación con la THS.]
- Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 61:301, 2010. [Análisis de las posibles interacciones entre obesidad y riesgo de cáncer.]
- Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al: The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 57:359, 2010. [Excelente revisión de la interacción entre el intestino y el hipotálamo en la regulación del consumo de alimentos.]
- Tang X-H, Gudas LJ: Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol* 6:345, 2011. [Revisión de la función de los retinoides en el cáncer orientada a los tumores sólidos.]

Página deliberadamente en blanco

Patología general de las enfermedades infecciosas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Principios generales de la patogenia microbiana	309	Vías de entrada de los microbios	315	Efectos nocivos de las respuestas inmunitarias del huésped	321
Categorías de agentes infecciosos	309	Siembra y diseminación de los microbios dentro del organismo	317	Evasión inmunitaria por los microbios	322
Técnicas especiales de identificación de los agentes infecciosos	314	Liberación desde el organismo y transmisión de los microbios	318	Espectro de respuestas inflamatorias ante la infección	323
Enfermedades infecciosas nuevas y emergentes	314	Cómo causan la enfermedad los microorganismos	319		
Agentes de bioterrorismo	315	Mecanismos de la lesión vírica	319		
Transmisión y diseminación de los microbios	315	Mecanismos de la lesión bacteriana	320		

En este capítulo se revisan los principios generales de la patogenia de las enfermedades infecciosas y se describen los cambios histopatológicos característicos de las distintas categorías de estas enfermedades. Las infecciones que afectan a órganos concretos se comentan en otros capítulos de este libro.

PRINCIPIOS GENERALES DE LA PATOGENIA MICROBIANA

Las enfermedades infecciosas siguen representando un importante problema de salud en EE. UU. y en todo el mundo, a pesar de la disponibilidad y del uso de vacunas y antibióticos eficaces. Solo en ese país, 2 de las primeras 10 causas de muerte son atribuibles a una infección (neumonía y septicemia). Las patologías infecciosas son causas particularmente importantes de muerte en ancianos, personas con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida) o con enfermedades crónicas y pacientes que reciben fármacos inmunosupresores. En los países en vías de desarrollo, las condiciones de vida antihigiénicas y la desnutrición contribuyen a la carga masiva de las enfermedades infecciosas, que provocan la muerte a más de 10 millones de personas cada año. Es trágico que la mayoría de las víctimas sean niños que padecen infecciones respiratorias y diarreicas.

Categorías de agentes infecciosos

Los agentes infecciosos pertenecen a una amplia variedad de clases y se presentan con un diversificado espectro de tamaños, desde agregados de proteínas priónicas de menos de 20 nm a tenias de hasta 10 m (tabla 8-1).

Priones

Los priones están compuestos por formas anómalas de varias proteínas denominadas *proteínas priónicas* (PrP). Estos agentes causan encefalopatías espongiformes transmisibles, como el

kuru (que se asocia al canibalismo), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) (conocida por todos como la «enfermedad de las vacas locas») y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante (ECJv) (probablemente transmitida al ser humano mediante el consumo de carne de ganado infectado de EEB). Normalmente, las PrP se encuentran en las neuronas. Estas enfermedades se presentan cuando la PrP sufre un cambio de conformación que confiere resistencia a las proteasas. Entonces, la PrP resistente a proteasa favorece la conversión de la PrP normal sensible a proteasas en su forma anómala, lo que explicaría el carácter infeccioso de estas enfermedades. La acumulación de PrP anómalas provoca daños neuronales y alteraciones patológicas espongiformes en el cerebro características. En algunas formas esporádicas y familiares de ECJ se han observado mutaciones espontáneas y hereditarias, respectivamente, de las PrP, que las hacen resistentes a las proteasas. La ECJ se puede transmitir de persona a persona por procesos iatrógenos, mediante cirugía, trasplante de órganos o transfusiones de sangre. Estas enfermedades se describen más detalladamente en el capítulo 22.

Virus

Los virus son parásitos intracelulares obligados que dependen de la maquinaria metabólica de la célula huésped para su replicación. Están formados por un genoma de ácido nucleico rodeado por una cubierta proteica (o cápside) que, en ocasiones, se encuentra revestida por una membrana lipídica. Los virus se clasifican en función del ácido nucleico de su genoma (ácido desoxirribonucleico [ADN] o ácido ribonucleico [ARN], pero no ambos), de la forma de la cápside (icosaédrica o helicoidal), de la presencia o ausencia de una cubierta lipídica, de su modo de replicación, del tipo de célula de elección para su replicación (o tropismo) o del tipo de patología que causan (tabla 8-2). Algunos componentes y partículas del virus se unen dentro de las células infectadas y forman cuerpos de inclusión característicos, que pueden verse con el microscopio óptico y son útiles

Tabla 8-1 Clases de patógenos para el ser humano

Categoría taxonómica	Tamaño	Lugar de propagación	Ejemplo	Enfermedad
Priones	<20 nm	Intracelular	Proteínas priones	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
Virus	20-300 nm	Intracelular obligado	Poliovirus	Poliomielitis
Bacterias	0,2-15 µm	Intracelular obligado	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Tracoma, uretritis
		Extracelular	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Neumonía
		Intracelular facultativo	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis
Hongos	2-200 µm	Extracelular	<i>Candida albicans</i>	Aftas
		Intracelular facultativo	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmosis
Protozoos	1-50 µm	Extracelular	<i>Trypanosoma gambiense</i>	Enfermedad del sueño
		Intracelular facultativo	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Enfermedad de Chagas
		Intracelular obligado	<i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar
Helmintos	3 mm-10 m	Extracelular	<i>Wuchereria bancrofti</i>	Filariasis
		Intracelular	<i>Trichinella spiralis</i>	Triquinosis

para el diagnóstico (fig. 8-1). Por ejemplo, las células infectadas por citomegalovirus (CMV) aumentan de tamaño y muestran una inclusión nuclear eosinófila grande y otras inclusiones citoplasmáticas basófilas, más pequeñas, mientras que los virus del herpes forman una inclusión nuclear de gran tamaño rodeada por un halo claro, y los virus de la viruela y la rabia presentan inclusiones citoplasmáticas características. Sin embargo, muchos virus (p. ej., virus de la polio) no producen inclusiones.

Responsables de una gran proporción de las infecciones que afectan al hombre, los virus causan las enfermedades de varias formas. Muchos provocan enfermedades temporales (p. ej., resfriados o gripe) y otros no son eliminados del organismo y persisten durante años dentro de las células huésped, donde continúan multiplicándose (p. ej., infección crónica por el virus de la hepatitis B [VHB]) o sobreviviendo en alguna forma no replicante (lo que se conoce como *infección latente*), con la posibilidad de ser reactivados más adelante. Por ejemplo, el virus del herpes zóster,

que causa la varicela, puede entrar en los ganglios de la raíz dorsal y establecer allí su residencia latente, para después activarse periódicamente para provocar herpes zóster, una dolorosa afección cutánea. Algunos virus participan en la transformación de una célula huésped en un tumor benigno o maligno (p. ej., verrugas benignas y carcinoma de cuello uterino, inducidos por el virus del papiloma humano [VPH]). Varias especies de virus pueden producir el mismo cuadro clínico (p. ej., infección de vías respiratorias altas) o, todo lo contrario, un único virus puede causar manifestaciones clínicas diferentes, dependiendo de la edad o del estado inmunitario de su huésped (p. ej., CMV).

Bacterias

Las infecciones bacterianas son causas frecuentes de enfermedad (tabla 8-3). Las bacterias son procariotas, lo que significa que tienen membrana celular, pero carecen de núcleos u otros orgánulos delimitados por membranas. La mayoría de ellas están rodeadas por una pared celular formada por peptidoglucanos,

Tabla 8-2 Enfermedades víricas más importantes en el ser humano y patógenos causantes

Sistema de órganos	Patógeno	Enfermedad	
Respiratorio	Adenovirus	Infecciones de vías respiratorias altas y bajas, conjuntivitis	
	Rinovirus	Infección de vías respiratorias altas	
	Virus de la gripe A, B	Gripe	
	Virus sincitial respiratorio	Bronquiolitis, neumonía	
Digestivo	Virus de la parotiditis	Parotiditis, pancreatitis, orquitis	
	Rotavirus	Gastroenteritis infantil	
	Norovirus	Gastroenteritis	
	Virus de la hepatitis A	Hepatitis vírica aguda	
	Virus de la hepatitis B	Hepatitis aguda o crónica	
	Virus de la hepatitis D	Con infección por el virus de la hepatitis B: hepatitis aguda o crónica	
	Virus de la hepatitis C	Hepatitis aguda o crónica	
Sistémico	Virus de la hepatitis E	Hepatitis vírica aguda	
	Con erupciones cutáneas	Virus del sarampión	Sarampión
		Virus de la rubéola	Rubéola
		Virus varicela-zóster	Varicela, zóster
		Virus herpes simple tipo 1	Herpes bucal («calenturas»)
		Virus herpes simple tipo 2	Herpes genital
	Con trastornos hematopoyéticos	Citomegalovirus	Enfermedad con inclusiones citomegálicas
Virus de Epstein-Barr		Mononucleosis infecciosa	
VIH-1 y VIH-2		Sida	
Verrugas cutáneas/genitales	Virus del papiloma	Condiloma; carcinoma de cuello uterino	
Sistema nervioso central	Poliovirus	Poliomielitis	
	Virus JC	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunista)	

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

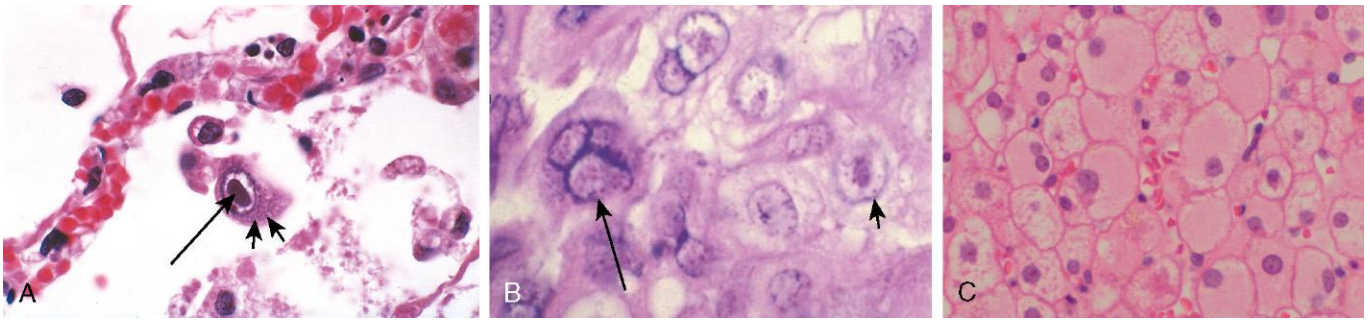


Figura 8-1 Ejemplos de inclusiones víricas. **A.** Infección por citomegalovirus en el pulmón. Las células infectadas muestran inclusiones nucleares bien definidas (flecha larga) y citoplasmáticas mal definidas (flechas cortas). **B.** Infección por el virus varicela-zóster en la piel. Los virus del herpes simple y varicela-zóster causan alteraciones citopáticas características, como la fusión de células epiteliales, que produce células multinucleadas con amoldamiento entre sí de los núcleos (flecha larga) e inclusiones nucleares eosinófilas rodeadas por un halo (flecha corta). **C.** Infección por el virus de la hepatitis B en el hígado. En las infecciones crónicas, los hepatocitos infectados muestran citoplasma granular difuso («en vidrio esmerilado») que refleja la acumulación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

un polímero de cadenas largas de glúcidos unidos por puentes peptídicos que rodean la membrana celular. Hay dos formas frecuentes de estructura en la pared celular: una pared gruesa que capta la tinción cristal violeta (bacterias grampositivas) y una pared celular fina rodeada por una membrana exterior (bacterias gramnegativas) (fig. 8-2). Las bacterias se clasifican en función de la tinción de Gram (positiva o negativa), la forma (esféricas o cocos y alargadas o bacilos) (fig. 8-3) y la necesidad de oxígeno (aerobias o anaerobias). Las bacterias móviles tienen flagelos, que son filamentos helicoidales largos que se extienden desde la superficie celular, haciendo que la bacteria rote y se desplace. Algunas bacterias poseen fimbrias, otra clase de proyecciones de la superficie que permite la unión de la bacteria con la célula huésped o la matriz extracelular. Las bacterias sintetizan su ADN, su ARN y sus proteínas, pero dependen del huésped para disponer de condiciones de crecimiento favorables. Muchas bacterias siguen siendo extracelulares durante su crecimiento en el huésped, mientras que otras sobreviven y se reproducen fuera o dentro de las células huésped (bacterias intracelulares facultativas) y otras, al fin, crecen solo dentro de las células huésped (bacterias intracelulares obligadas).

Las personas sanas normales pueden estar colonizadas por hasta 10^{12} bacterias en la piel, 10^{10} bacterias en la boca y 10^{14} bacterias en el tubo digestivo. Las bacterias que colonizan la piel son *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*, que causa el acné. Las bacterias aerobias y anaerobias de la boca, en

particular *Streptococcus mutans*, contribuyen a la formación de la placa dental, una causa importante de caries dental. Hay más de 3.000 taxones de bacterias en la flora intestinal normal de una persona, pero solo un pequeño número de ellas, principalmente, anaerobias, representa la mayor parte de la población.

Chlamydia y *Rickettsia* son bacterias intracelulares obligadas que se reproducen dentro de vacuolas rodeadas por membrana en las células epiteliales y endoteliales, respectivamente. Esas bacterias obtienen la mayor parte o toda su fuente de energía, el trifosfato de adenosina (ATP), de la célula huésped. *Chlamydia trachomatis* es la causa infecciosa más frecuente de esterilidad femenina (por las cicatrices y estenosis que provoca en las trompas de Falopio) y de ceguera (por la inflamación crónica de la conjuntiva, que, finalmente, provoca cicatrices y opacificación de la córnea). Las rickettsias dañan las células endoteliales en las que crecen y dan lugar a una vasculitis hemorrágica a veces visible en forma de erupción cutánea, aunque también pueden dañar el sistema nervioso central (SNC) con un desenlace posiblemente mortal, como sucede en la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y el tifus epidémico. Las rickettsias se transmiten a través de vectores artrópodos, como los piojos (en el tifus epidémico), las garrapatas (en la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y la erliquiosis) y ácaros (en el tifus de las malezas).

Mycoplasma y el género relacionado *Ureaplasma* son únicos entre los patógenos bacterianos extracelulares, ya que no poseen

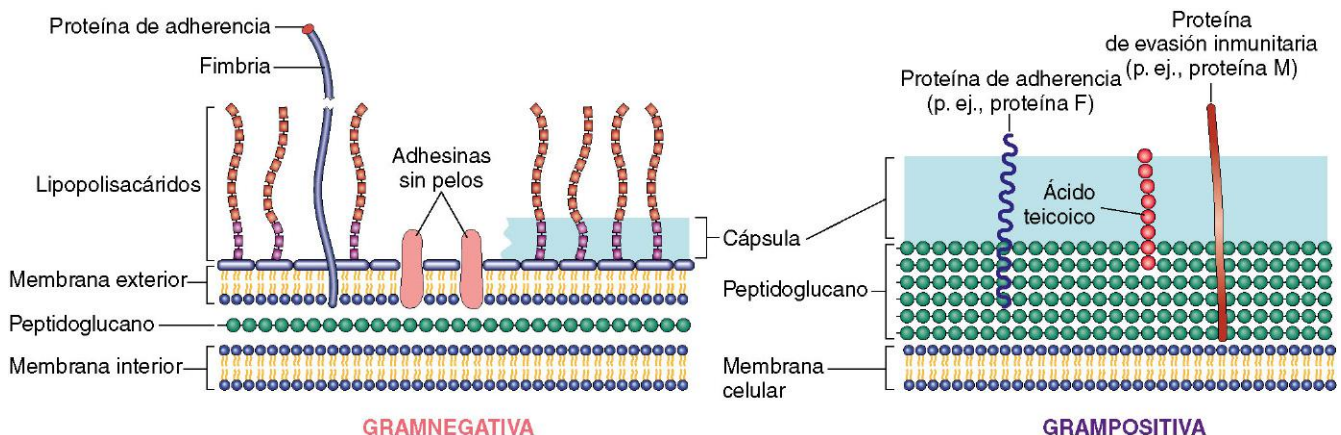


Figura 8-2 Moléculas de la superficie de las bacterias gramnegativas y grampositivas que participan en la patogenia de la infección.

Tabla 8-3 Enfermedades bacterianas más importantes en el ser humano y patógenos causantes

Categoría clínica o microbiológica	Especie	Presentación más frecuente de la enfermedad
Infecciones por cocos piógenos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo) <i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo)	Absceso, celulitis, neumonía, septicemia Faringitis, erisipela, escarlatina Neumonía lobular, meningitis Meningitis Gonorrea
Infecciones por gramnegativos	<i>Escherichia coli</i> *, <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Enterobacter (Aerobacter) aerogenes</i> * Especies de <i>Proteus</i> (<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus morgagni</i>)* <i>Serratia marcescens</i> *, especies de <i>Pseudomonas</i> (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)*, especies de <i>Bacteroides</i> (<i>Bacteroides fragilis</i>) Especies de <i>Legionella</i> (<i>Legionella pneumophila</i>)	Infección del aparato urogenital, infección de la herida, abscesos, neumonía, septicemia, shock, endocarditis Enfermedad del legionario
Enfermedades bacterianas contagiosas de la infancia	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Meningitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas Tos ferina Difteria
Infecciones entéricas	<i>E. coli</i> enteropatógeno, especies de <i>Shigella</i> , <i>Vibrio cholerae</i> <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Campylobacter coli</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> Especies de <i>Salmonella</i> <i>Salmonella typhi</i>	Gastroenterocolitis invasiva o no invasiva Fiebre tifoidea
Infecciones por clostridios	<i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Clostridium septicum</i> <i>Clostridium difficile</i> *	Tétanos Botulismo (intoxicación alimentaria paralítica) Gangrena gaseosa, celulitis necrosante Colitis pseudomembranosa
Zoonosis bacterianas	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Brucella melitensis</i> , <i>Brucella suis</i> , <i>Brucella abortus</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	Carbunco Peste bubónica Tularemia Brucelosis (fiebre ondulante) Fiebre recidivante Enfermedad de Lyme
Infecciones por treponemas	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis
Infecciones por micobacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> <i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium kansasii</i> *, complejo <i>Mycobacterium avium</i> *	Tuberculosis Lepra Infecciones micobacterianas atípicas
Infecciones por actinomicetos	<i>Nocardia asteroides</i> * <i>Actinomyces israelii</i>	Nocardiosis Actinomicosis

*Infecciones oportunistas importantes.

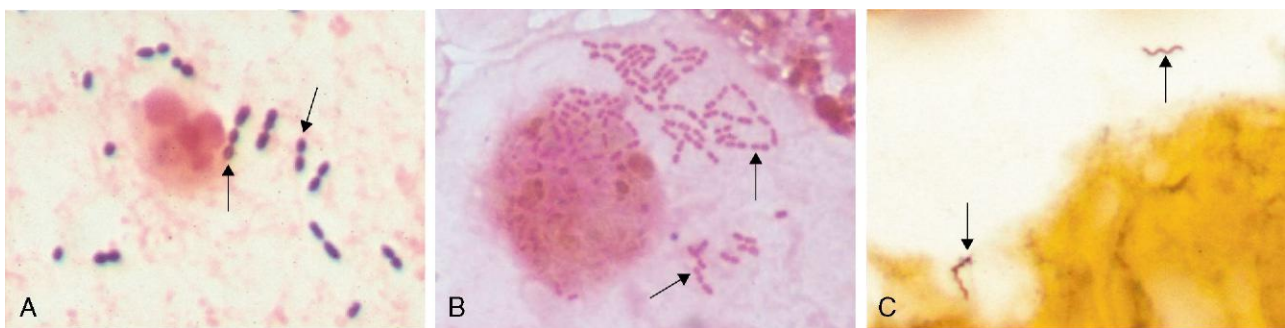


Figura 8-3 Variedad de la morfología bacteriana. Las bacterias están señaladas por las flechas. **A.** Tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía. Se distinguen cocos grampositivos alargados dispuestos en parejas y cadenas cortas (*Streptococcus pneumoniae*) y un neutrófilo. **B.** Tinción de Gram de una muestra de lavado broncoalveolar que muestra los bacilos gramnegativos intracelulares típicos de algunos miembros de la familia de *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*. **C.** Tinción de plata del tejido cerebral de un paciente con meningoencefalitis en la enfermedad de Lyme. Las flechas indican dos espiroquetas helicoidales (*Borrelia burgdorferi*). En **A**, **B** y **C** las imágenes se presentan a distinto aumento. (B, por cortesía de la Dra. Karen Krisher, Clinical Microbiology Institute, Wilsonville, Oregon. A y C, por cortesía del Dr. Kenneth Van Horn, Focus Diagnostics, Cypress, California.)

pared celular. Se trata de los microorganismos más pequeños conocidos (125-300 nm) que viven libremente.

Microbioma normal. El tubo digestivo y la piel normalmente están colonizados por un gran número y una ingente diversidad de especies bacterianas. Hasta hace poco no sabíamos mucho sobre esas especies, ya que la mayor parte de la flora normal no crece en los cultivos. Las nuevas técnicas de identificación microbiana y determinación de especies que se basan en el ARN ribosómico han demostrado que la flora microbiana normal puede ser muy compleja. Este verdadero ecosistema de microbios y sus correspondientes genes y productos, con los que convive el ser humano, se conoce como *microbioma*. En el tubo digestivo, los microbios son responsables no solo de la absorción de los alimentos digeridos sino también del mantenimiento de la integridad del epitelio y del funcionamiento normal del sistema inmunitario intestinal; además, inhiben competitivamente la invasión y la colonización por microbios potencialmente patógenos. La depleción del microbioma o los cambios en su composición se han relacionado con la enfermedad inflamatoria intestinal, el desarrollo de alergias y el aumento de la incidencia de varias enfermedades sistémicas autoinmunes.

Hongos

Los hongos son estructuras eucariotas que poseen paredes celulares gruesas que contienen quitina y membranas celulares que contienen ergosterol. Los hongos pueden crecer como levaduras redondeadas o como hifas filamentosas. Las hifas son tabicadas (con paredes celulares que separan cada célula de las demás) o no tabicadas, en lo que constituye una característica distintiva importante en el entorno clínico. Algunos de los hongos patógenos más importantes muestran dimorfismo térmico, es decir, crecen como hifas a temperatura ambiente pero como levaduras a la temperatura corporal. Los hongos pueden emitir esporas sexuales o, con mayor frecuencia, asexuales, denominadas *conidios*. Estos se producen en estructuras especializadas o cuerpos de fructificación, que surgen a lo largo del filamento de la hifa.

Los hongos pueden causar infecciones superficiales o profundas.

- Las infecciones superficiales afectan a la piel, al pelo y a las uñas, y se deben a especies de hongos que se conocen como *dermatofitos*. La infección de la piel se conoce como *tiña*, de manera que la *tiña del pie* es el «pie de atleta» y la *tiña de la cabeza* es la dermatofitosis del cuero cabelludo. Algunos hongos invaden el tejido subcutáneo y provocan abscesos o granulomas que, en ocasiones, se denominan micetomas.
- Las infecciones micóticas profundas pueden diseminarse a nivel sistémico e invadir los tejidos destruyendo órganos vitales en huéspedes inmunodeprimidos, si bien normalmente se resuelven o quedan latentes en huéspedes sanos.

Los hongos se dividen en endémicos y oportunistas.

- Los hongos endémicos son especies invasivas que se limitan a regiones geográficas concretas (p. ej., *Coccidioides* en el suroeste de EE. UU. o *Histoplasma* en el valle del río Ohio).
- Por el contrario, los hongos oportunistas (p. ej., *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus*) son microorganismos ubicuos que colonizan a los sujetos o se encuentran en fuentes del entorno. En las personas con inmunodeficiencia estos hongos oportunistas dan lugar a infecciones invasivas que ponen en peligro la vida de los pacientes y que se caracterizan por necrosis tisular, hemorragias y oclusiones vasculares, con poca o ninguna respuesta inflamatoria (fig. 8-4). Los pacientes con sida a menudo están infectados por el hongo oportunista *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como *Pneumocystis carinii*).

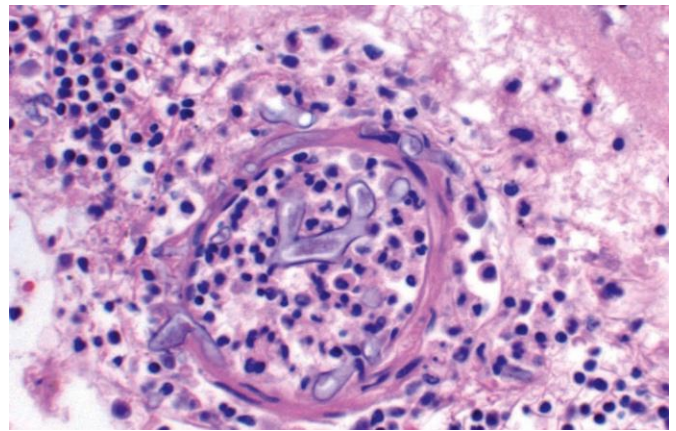


Figura 8-4 Vasos sanguíneos menígeos con *Mucor* angioinvasivo. Obsérvense la anchura irregular y la ramificación de las hifas, casi en ángulo recto.

(Por cortesía del Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Protozoos

Los protozoos son eucariotas unicelulares que suponen una causa importante de enfermedad y muerte en los países en vías de desarrollo. Pueden reproducirse intracelularmente, dentro de distintos tipos de células (p. ej., *Plasmodium* en los eritrocitos, *Leishmania* en los macrófagos), o extracelularmente, en el aparato urogenital, en el intestino o en la sangre. *Trichomonas vaginalis* son parásitos protozoos flagelados que se transmiten por vía sexual, que con frecuencia colonizan la vagina y la uretra del hombre. Los protozoos intestinales más prevalentes, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, se ingieren como *quistes* no móviles en agua o alimentos contaminados y se convierten en *trofozoítos* móviles que se unen a las células epiteliales intestinales. Los protozoos hematógenos (p. ej., *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Leishmania*) se transmiten mediante insectos vectores en los que se reproducen antes de ser transmitidos a sus nuevos huéspedes humanos. *Toxoplasma gondii* se adquiere mediante contacto con gatos que eliminan ovoquistes o comiendo carne poco hecha contaminada con quistes.

Helmintos

Los helmintos son microorganismos multicelulares muy diferenciados que siguen un ciclo vital complejo. En su mayor parte, alternan entre la reproducción sexual en el huésped definitivo y la multiplicación asexual en el huésped intermedio o vector. Por tanto, en función de las especies, las personas pueden albergar gusanos adultos (p. ej., *Ascaris lumbricoides*), formas en etapas inmaduras (p. ej., *Toxocara canis*) o formas larvianas asexuadas (p. ej., especies de *Echinococcus*). Cuando los gusanos adultos establecen su residencia en el ser humano, normalmente no se multiplican, sino que ponen huevos o larvas que suelen ser eliminados a través de las heces. A menudo, la gravedad de la enfermedad es proporcional al número de microorganismos infectantes; por ejemplo, una carga de 10 anquilostomas se asocia a una enfermedad leve o sin signos clínicos, mientras que 1.000 anquilostomas consumen suficiente sangre como para causar una anemia intensa. En algunas helmintiasis, como en la esquistosomiasis, la enfermedad se debe a las respuestas inflamatorias a los huevos o las larvas más que a los parásitos adultos.

Los helmintos comprenden tres grupos:

- *Áscaris* (*nematodos*), de corte transversal y circular, y no segmentados. Los nematodos intestinales comprenden *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* y anquilostomas. Los

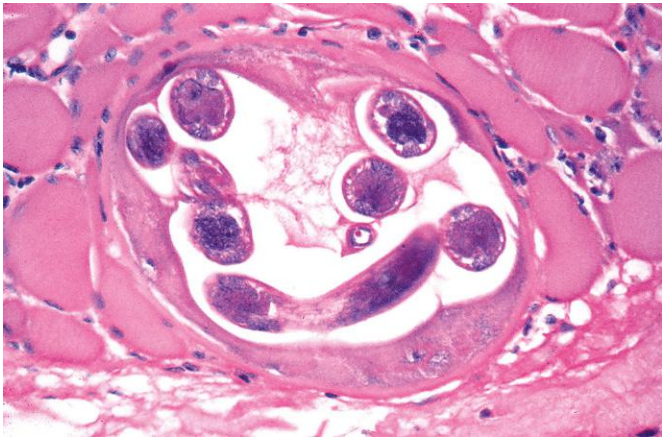


Figura 8-5 Larva enrollada de *Trichinella spiralis* dentro de un miocito esquelético.

- nematodos que invaden los tejidos son filarias y *Trichinella spiralis* (fig. 8-5).
- *Tenias* (cestodos), que tienen una cabeza (escólex) y una cinta formada por varios segmentos planos (proglótides). Adsorben la nutrición a través de sus tegumentos y no tienen un tubo digestivo. Este grupo comprende las tenias de pescados, vacas y cerdos, que se pueden encontrar en el intestino humano. Las larvas que se desarrollan después de la ingestión de los huevos de algunas tenias pueden provocar enfermedad quística dentro de los tejidos (las larvas de *Echinococcus granulosus* causan quistes *hidatídicos*; las larvas de tenia del cerdo producen quistes denominados *cisticercos* en muchos órganos).
 - *Lombrices* (trematodos), que son platelmintos con forma de hoja que disponen de unas ventosas prominentes que utilizan para adherirse a su huésped. Comprenden la fasciola hepática y pulmonar, y los esquistosomas.

Ectoparásitos

Los ectoparásitos son insectos (piojos, chinches y pulgas) o artrópodos (ácaros, garrapatas y arañas) que se unen a la piel y viven sobre ella o en su interior. Las enfermedades causadas directamente por artrópodos se caracterizan por prurito y escoriaciones, como las pediculosis causadas por los piojos unidos a los cabellos o la sarna causada por ácaros que excavan en el estrato córneo. En el lugar de la mordedura pueden quedar partes de la boca que provocan un infiltrado mixto de linfocitos, macrófagos y eosinófilos. Los artrópodos también pueden actuar como vectores de otros patógenos, como *Borrelia burgdorferi*, el agente de la enfermedad de Lyme, que se transmite por las garrapatas del ciervo.

TÉCNICAS ESPECIALES DE IDENTIFICACIÓN DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Algunos agentes infecciosos se pueden ver en cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) (p. ej., cuerpos de inclusión formados por el CMV y virus del herpes simple [VHS], cúmulos bacterianos, que normalmente se tiñen de azul, *Candida* y *Mucor* entre los hongos, la mayoría de los protozoos y todos los helmintos). Sin embargo, muchos agentes infecciosos se ven mejor con tinciones especiales que identifican los microorganismos a partir de las características particulares de su pared celular o su cápsula —tinciones de Gram, técnicas ácido-alcohol resistentes, plata, mucicarmin y Giemsa— o después del marcado

Tabla 8-4 Técnicas especiales de identificación de los agentes infecciosos

Técnica	Agente infeccioso
Tinción de Gram	La mayoría de las bacterias
Tinción ácido-alcohol resistente	Micobacterias, nocardias (modificada)
Tinciones de plata	Hongos, legionela, <i>Pneumocystis</i>
Ácido peryódico de Schiff	Hongos, amebas
Mucicarmin	Criptococos
Giemsa	Leishmanias, <i>Plasmodium</i>
Anticuerpos	Todas las clases
Cultivo	Todas las clases
Sondas de ADN	Todas las clases

con anticuerpos específicos (tabla 8-4). Los microorganismos se ven mejor en el borde de avance de la lesión que en el centro de la misma, en particular si hay necrosis.

Las infecciones agudas se pueden diagnosticar mediante serología, ya que detecta anticuerpos específicos de los patógenos en el suero. La presencia del anticuerpo específico inmunoglobulina M (IgM) poco después del inicio de los síntomas a menudo es diagnóstica. Otra alternativa es medir las concentraciones de anticuerpos específicos en las fases iniciales («momento agudo») y de nuevo a las 4-6 semanas («convalecencia») después de la infección. Un aumento de la concentración de cuatro veces su valor normal se suele considerar diagnóstico. Los métodos de valoración de anticuerpos séricos son muy útiles para el diagnóstico de la hepatitis vírica.

Las pruebas de ácidos nucleicos, denominadas colectivamente *pruebas de diagnóstico molecular*, se utilizan rutinariamente para detectar patógenos. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y la amplificación mediada por transcripción, se utilizan para el diagnóstico de la gonorrea, la infección por clamidias, la tuberculosis y la encefalitis herpética. Los métodos moleculares son mucho más sensibles que el estudio convencional de algunos patógenos. El estudio de la encefalitis por VHS mediante RCP del líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una sensibilidad aproximada del 80%, mientras que la del cultivo vírico del LCR es inferior al 10%. De igual modo, las pruebas de ácido nucleicos para *Chlamydia* genital detectan entre un 10 y un 30% más infecciones que el cultivo convencional de *Chlamydia*. En cuanto a otras infecciones, como la gonorrea, la sensibilidad del estudio de los ácidos nucleicos es parecida a la del cultivo. Las pruebas de amplificación cuantitativas de ácidos nucleicos se utilizan para orientar el tratamiento médico de las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el VHB y el virus de la hepatitis C (VHC).

ENFERMEDADES INFECCIOSAS NUEVAS Y EMERGENTES

Se siguen descubriendo un número sorprendente de nuevos agentes infecciosos. Las causas infecciosas de algunas enfermedades importantes pasaban desapercibidas en el pasado, porque algunos agentes infecciosos son difíciles de cultivar, como sucede con la gastritis y la enfermedad ulcerosa péptica por *Helicobacter pylori*, el VHB y el VHC, y la legionelosis (neumonía). Algunos agentes infecciosos son relativamente nuevos para el ser humano, como el VIH, que causa el sida, y *B. burgdorferi*, que provoca la enfermedad de Lyme. Otras infecciones se han vuelto mucho más frecuentes como consecuencia de la inmunodepresión causada por el sida o el tratamiento para prevenir el rechazo del trasplante o para algunos cánceres (p. ej., sarcoma de Kaposi, complejo *Mycobacterium avium* o *P. jiroveci*). Por último, las enfermedades

infecciosas que son frecuentes en una zona geográfica pueden introducirse en otras nuevas. Por ejemplo, el virus del Nilo Occidental hace años que es frecuente en Europa, Asia y África, pero no se describió por primera vez en EE. UU. hasta 1999.

Varios factores contribuyen a la aparición de enfermedades infecciosas:

- El comportamiento humano afecta a la transmisión y a los datos demográficos de las infecciones. El sida se reconoció por primera vez en EE. UU. como una enfermedad que afectaba predominantemente a hombres homosexuales y a toxicómanos, pero en la actualidad la transmisión heterosexual es más frecuente. En el África subsahariana, el área del mundo con el máximo número de casos de sida, es predominantemente una enfermedad heterosexual.
- En ocasiones, las modificaciones del entorno provocan el aumento de la frecuencia de las enfermedades infecciosas. La deforestación del este de EE. UU. ha causado un incremento masivo de ciervos y ratones, que son portadores de las garrapatas que transmiten la enfermedad de Lyme, la babesiosis y la erliquiosis. El calentamiento global también ha afectado a la diseminación de las infecciones; por ejemplo, los mosquitos portadores de la fiebre del Dengue, que solía estar confinada a la frontera entre EE. UU. y México, pueden encontrarse ahora en 28 estados.
- Los patógenos se adaptan con rapidez a las presiones selectivas ejercidas por el uso (y sobreuso) tan extendido de los antibióticos. Se han desarrollado resistencias a los mismo y ahora son frecuentes en *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Staphylococcus aureus*. De igual modo, el desarrollo de parásitos resistentes a fármacos ha aumentado de forma espectacular la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por *Plasmodium falciparum* en Asia, África y Latinoamérica.

AGENTES DE BIOTERRORISMO

Tristemente, los ataques con ántrax (carbunco) en EE. UU. en 2001 convirtieron en realidad la amenaza teórica del bioterrorismo. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha evaluado los microorganismos que suponen el mayor peligro como armas biológicas, a partir de la eficiencia con la que se pueda transmitir la enfermedad, la dificultad para producir y distribuir los microorganismos, las medidas que pueden tomarse para la defensa contra ellos, y el alcance en que pueden alarmar al público y producir un miedo generalizado. Según esos criterios, los CDC han clasificado las armas biológicas en tres categorías, designadas como A, B y C (tabla 8-5).

Los agentes de la categoría A de máximo riesgo pueden diseminarse con facilidad o transmitirse de persona a persona, normalmente causan enfermedades que pueden comportar una tasa de mortalidad elevada con un posible impacto importante para la salud pública, pueden causar pandemias que provocan pánico y problemas sociales entre la población, y probablemente requieran una acción especial para la predisposición de la salud pública. Por ejemplo, el virus de la viruela es un agente de la categoría A por su elevada transmisibilidad, por sus tasas de mortalidad del 30% o mayores y por la ausencia de tratamiento antivírico eficaz. La viruela se transmite con facilidad de persona a persona, principalmente a través de las secreciones respiratorias y por contacto directo de lesiones cutáneas con el virus. Después de un período de incubación de 7 a 17 días, las manifestaciones habituales de la presentación son fiebre alta, cefalea y lumbalgia, seguidas de una erupción que primero aparece en la mucosa de la boca y la faringe, la cara y los antebrazos, y luego se extiende hacia el tronco y las piernas. En un primer momento,

Tabla 8-5 Posibles agentes de bioterrorismo

Enfermedades y agentes de categoría A
Carbunco: <i>Bacillus anthracis</i>
Botulismo: toxina de <i>Clostridium botulinum</i>
Peste: <i>Yersinia pestis</i>
Viruela: virus <i>Variola major</i>
Tularemia: <i>Francisella tularensis</i>
Fiebres víricas hemorrágicas: filovirus (p. ej., Ébola, Marburg) y arenavirus (p. ej., Lassa, Machupo)
Enfermedades y agentes de categoría B
Brucelosis: especies de <i>Brucella</i>
Toxina épsilon de <i>Clostridium perfringens</i>
Amenazas de seguridad alimentaria: especies de <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7, <i>Shigella</i> , otros
Muermo: <i>Burkholderia mallei</i>
Melioidosis: <i>Burkholderia pseudomallei</i>
Psitacosis: <i>Chlamydia psittaci</i>
Fiebre Q: <i>Coxiella burnetii</i>
Toxina ricino de las semillas de la planta del aceite de ricino (<i>Ricinus communis</i>)
Enterotoxina B estafilocócica
Fiebre tifoidea: <i>Rickettsia prowazekii</i>
Encefalitis vírica: alfavirus (p. ej., encefalitis equina de Venezuela, encefalitis equina oriental, encefalitis equina occidental)
Amenazas de seguridad del agua: <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , otros
Enfermedades y agentes de categoría C
Amenazas emergentes de enfermedades infecciosas: virus Nipah, hantavirus, posiblemente otros

Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention Information (www.bt.cdc.gov/bioterrorism/2011).

la erupción cutánea es vesiculosa y después se vuelve pustulosa. Como las personas afectadas se contagian durante el período de incubación, el virus de la viruela puede diseminarse con rapidez entre una población no protegida. Desde que finalizó la vacunación sistemática contra la viruela en EE. UU. en 1972, la inmunidad se ha desvanecido y tenemos una población muy susceptible. La preocupación de que la viruela pudiera usarse para el bioterrorismo ha llevado a reinstaurar la vacunación entre parte del personal médico y militar.

Los agentes de la categoría B se diseminan con una facilidad moderada, causan una enfermedad asociada a una morbilidad moderada pero una mortalidad baja, y requieren un diagnóstico específico y el seguimiento de la enfermedad. Muchos de esos agentes pueden transmitirse a través del agua o de los alimentos. Los agentes de la categoría C comprenden patógenos emergentes que podrían modificarse genéticamente para su diseminación en masa debido a su fácil disponibilidad, producción y diseminación, por la posibilidad de una morbilidad y mortalidad elevadas y por su gran impacto en la salud.

TRANSMISIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MICROBIOS

Vías de entrada de los microbios

Los microbios pueden entrar en el huésped a través de grietas de la piel, por inhalación o ingestión, o por transmisión sexual. Las primeras defensas frente a la infección son la piel intacta y

las mucosas, que constituyen barreras físicas y producen sustancias antimicrobianas. En general, las infecciones respiratorias, digestivas o genitourinarias que se presentan en personas sanas se deben a microorganismos relativamente virulentos que son capaces de dañar o penetrar en las barreras epiteliales intactas. Por el contrario, la mayoría de las infecciones cutáneas que afectan a personas sanas se deben a microorganismos menos virulentos que entran en la piel aprovechando zonas dañadas (cortes y quemaduras).

Piel

La capa exterior de la piel, densa y queratinizada, constituye una barrera natural contra la infección, y el pH bajo de la piel (menor de 5,5) y la presencia de ácidos grasos inhiben el crecimiento de microorganismos no pertenecientes a la flora normal. En condiciones normales, la piel está habitada por bacterias y hongos, incluidos algunos potencialmente oportunistas, como *S. aureus* y *Candida albicans*.

La mayoría de los microorganismos penetran a través de grietas de la piel, como pinchazos superficiales (infecciones micóticas), heridas (estafilococos), quemaduras (*Pseudomonas aeruginosa*) y úlceras en los pies por decúbito o asociadas a la diabetes (infecciones multibacterianas). Los catéteres intravenosos de los pacientes hospitalizados constituyen puertas de entrada de infecciones locales o sistémicas y los pinchazos con agujas exponen al receptor a la sangre infectada, con transmisión de VHB, VHC o VIH. Algunos patógenos penetran en la piel aprovechando la picadura de un insecto o la mordedura de un animal. Las picaduras de pulgas, garrapatas, mosquitos, ácaros y piojos rompen la barrera cutánea y transmiten arbovirus (que causan fiebre amarilla y encefalitis), bacterias (peste, enfermedad de Lyme o fiebre exantemática de las Montañas Rocosas), protozoos (paludismo o leishmaniosis) y helmintos (filariasis). Las picaduras de animales pueden provocar infecciones por bacterias o algunos virus, como el de la rabia. Solo algunos microorganismos pueden atravesar la piel íntegra. Por ejemplo, las larvas de *Schistosoma* diseminadas por caracoles de agua dulce penetran en la piel de los nadadores al liberar enzimas que disuelven la matriz extracelular. Algunos hongos (dermatofitos) pueden infectar una capa córnea intacta, el pelo y las uñas.

Tubo digestivo

Los patógenos digestivos se transmiten por alimentos o bebidas contaminados con material fecal. Las enfermedades diarreicas se vuelven incontrolables cuando las medidas higiénicas fracasan, como puede suceder durante desastres naturales, como inundaciones y terremotos.

Las secreciones gástricas ácidas son mecanismos de defensa importantes y son letales para muchos patógenos digestivos. Los voluntarios sanos no se infectan por *Vibrio cholerae* si no ingieren al menos 10^{11} microorganismos, pero la neutralización del ácido en el estómago reduce la dosis infecciosa en 10.000 veces. Por el contrario, algunos agentes ingeridos, como *Shigella* y quistes de *Giardia*, son relativamente resistentes al ácido gástrico, de manera que menos de 100 microorganismos de cada uno de ellos pueden causar la enfermedad.

Otros mecanismos de defensa normales que hay en el interior del tubo digestivo son: 1) la capa de moco viscoso que cubre el epitelio intestinal; 2) las enzimas pancreáticas y los detergentes biliares, de acción lítica; 3) los péptidos antimicrobianos de la mucosa, o defensinas; 4) la flora normal, y 5) la secreción de anticuerpos IgA. Los anticuerpos IgA están elaborados por las células plasmáticas localizadas en el tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*). Esos agregados linfoides están cubiertos por una capa simple de células epiteliales especializadas, denominadas células M, que son importantes para

el transporte de antígenos hacia el MALT. Son muchos los patógenos intestinales que utilizan células M para entrar en el huésped desde la luz del intestino, como los poliovirus, *Escherichia coli* enterohéptica, *V. cholerae*, *Salmonella typhi* y *Shigella flexneri*.

La infección que entra a través del tubo digestivo se desarrolla cuando las defensas locales se debilitan o cuando los microorganismos desarrollan estrategias que permiten superar esas defensas. Las defensas del huésped se debilitan cuando la acidez gástrica es baja, por la presencia de antibióticos que alteran la flora bacteriana normal (p. ej., en la colitis pseudomembranosa) o cuando se frena el peristaltismo o se produce una obstrucción mecánica. Los virus que pueden entrar en el organismo a través del tubo digestivo (p. ej., virus de la hepatitis A o rotavirus) son los que carecen de cápsula, ya que los virus encapsulados son inactivados por las enzimas biliares y digestivas.

Las bacterias enteropatógenas causan enfermedades digestivas, de varias formas:

- *S. aureus* puede contaminar los alimentos, donde se desarrolla y libera enterotoxinas potentes que, al ser ingeridas, provocan intoxicación alimentaria sin que las bacterias se multipliquen en el intestino.
- *V. cholerae* y *E. coli* enterotoxígena se unen al epitelio intestinal y se multiplican en la capa de moco que lo recubre, liberando exotoxinas que provocan la secreción de gran cantidad de líquidos desde las células epiteliales, con la consiguiente diarrea acuosa.
- *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter* invaden localmente la mucosa y la lámina propia del intestino, causando daños con ulceraciones, inflamación y hemorragias, que, en la clínica, se manifiestan como disentería.
- *Salmonella typhi* atraviesa la mucosa dañada, pasa por las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, y llega hasta el torrente sanguíneo, donde provoca infección sistémica.

La infección micótica del tubo digestivo se produce, principalmente, en personas con compromiso inmunitario. *Candida*, que forma parte de la flora digestiva normal, muestra predilección por el epitelio escamoso estratificado y provoca muguet oral o esofagitis membranosa, pero también puede diseminarse hacia el estómago, el tubo digestivo inferior y otros órganos.

Los protozoos intestinales se transmiten en forma de quistes que resisten el ácido del estómago. Una vez en el intestino, se convierten en trofozoítos móviles y se unen a los azúcares del epitelio intestinal a través de lectinas de superficie. Lo que sucede a continuación varía en función del protozoo causante. *Giardia lamblia* se une al borde en cepillo del epitelio, mientras que los criptosporidios son captados por los enterocitos, donde forman gametos y ovoquistes. *E. histolytica* mata las células huésped mediante un proceso de citólisis mediada por contacto a través de una proteína del poro formadora de canales, creando ulceraciones e invadiendo, a continuación, la mucosa del colon. Los helmintos intestinales causan enfermedad cuando aparecen en un número importante o cuando alcanzan lugares ectópicos, por ejemplo al obstruir el intestino o invadir y dañar las vías biliares (*Ascaris lumbricoides*). Los anquilostomas provocan anemia ferropénica al succionar la sangre desde las vellosidades intestinales, mientras que *Diphyllobothrium*, la tenia de los peces, da lugar a anemia al privar a su huésped de vitamina B₁₂. Por último, las larvas de varios helmintos atraviesan rápidamente el intestino en su recorrido hacia otro órgano; por ejemplo, las larvas de *Trichinella spiralis* se enquistan preferentemente en el músculo y las de *Echinococcus* crecen en el hígado o el pulmón.

Aparato respiratorio

Cada día, cada persona inhala un gran número de microorganismos, tanto virus como bacterias y hongos. En muchos casos, se inhalan junto al polvo o en partículas de aerosol. La

distancia que esas partículas recorren en el interior del aparato respiratorio es inversamente proporcional a su tamaño; es decir, las más grandes quedan atrapadas en la sábana mucociliar que reviste la nariz y las vías respiratorias altas. Los microorganismos atrapados en el moco que segregan las células caliciformes son transportados por la acción de los cilios hacia la parte posterior de la garganta, donde son deglutidos y eliminados. Las partículas menores de 5 µm se desplazan directamente hacia los alvéolos, donde son fagocitadas por los macrófagos que allí residen o por neutrófilos que son reclutados hacia el pulmón por acción de las citocinas.

Los microorganismos que invaden el aparato respiratorio sano han desarrollado algunos mecanismos específicos que vencen las defensas mucociliares o que evitan su destrucción por los macrófagos alveolares. Algunos virus respiratorios evaden con éxito esos mecanismos de defensa al unirse a las células epiteliales de las vías respiratorias bajas y la faringe, invadiéndolas. Por ejemplo, el virus de la gripe posee proteínas hemaglutininas que se proyectan desde la superficie del virus y se unen al ácido siálico presente en la superficie de las células epiteliales. Esta unión hace que la célula huésped engulla el virus, con lo que abre una puerta de entrada para su replicación dentro de la célula huésped.

Algunos patógenos respiratorios bacterianos, como *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Bordetella pertussis*, liberan toxinas que deterioran la actividad ciliar. Algunas bacterias carecen de la capacidad de superar las defensas de un pulmón sano y pueden causar infecciones respiratorias solo en los huéspedes deprimidos. *S. pneumoniae* y *S. aureus* pueden causar neumonía después de una gripe, ya que la infección vírica causa la pérdida del epitelio ciliado protector. El daño crónico de los mecanismos de defensa mucociliar se puede ver en fumadores y en personas con fibrosis quística, mientras que la lesión aguda se presenta en pacientes intubados y en casos de aspiración del ácido del estómago.

Algunos patógenos respiratorios evitan la fagocitosis o su destrucción después de ser fagocitados. Por ejemplo, *M. tuberculosis* consigue su espacio en los alvéolos porque se escapa a la muerte dentro de los fagolisosomas de los macrófagos. Los hongos oportunistas infectan los pulmones cuando la inmunidad celular está deprimida o cuando disminuye el número de leucocitos (p. ej., *P. jiroveci* en pacientes con sida, especies de *Aspergillus* después de la quimioterapia).

Aparato urogenital

El aparato urogenital casi siempre es invadido desde el exterior a través de la uretra. El lavado del aparato urogenital que se hace regularmente con la orina sirve como defensa frente a los microorganismos invasores. La orina de la vejiga normalmente está estéril, y algunos patógenos (p. ej., *N. gonorrhoeae* o *E. coli*) consiguen adherirse al epitelio urinario. La anatomía es muy importante para el desarrollo de la infección. Las mujeres tienen infecciones del aparato urogenital con una frecuencia hasta 10 veces mayor que los hombres, ya que la distancia entre la vejiga de la orina y la piel (es decir, la longitud de la uretra) es de 5 cm en ellas frente a los 20 cm que mide en el hombre. La obstrucción del flujo de la orina o la presencia de un reflujo comprometen las defensas normales y aumentan la susceptibilidad a infecciones en el aparato urogenital, que, a su vez, se diseminan siguiendo la vía retrógrada desde la vejiga al riñón, causando pielonefritis agudas y crónicas.

Desde la pubertad hasta la menopausia, la vagina se encuentra protegida frente a los patógenos por un pH bajo que se produce como consecuencia del catabolismo del glucógeno por lactobacilos en el epitelio normal. Los antibióticos pueden matar a los lactobacilos y permiten el crecimiento excesivo de las levaduras, con la aparición de la consiguiente candidiasis vaginal.

Siembra y diseminación de los microbios dentro del organismo

Algunos microorganismos proliferan localmente, en el lugar de la infección, mientras que otros penetran en la barrera epitelial y se diseminan a lugares distantes a través de los ganglios linfáticos, de la sangre o de los nervios (fig. 8-6). Los patógenos que causan infecciones superficiales se mantienen confinados en la luz de las vísceras huecas (p. ej., *Vibrio cholerae*) o se adhieren o proliferan exclusivamente sobre las células epiteliales o en su interior (p. ej., virus del papiloma o dermatofitos).

Los microbios se pueden diseminar dentro del organismo de varias formas:

- Algunas bacterias, hongos y helmintos extracelulares segregan enzimas líticas que destruyen el tejido y permiten la invasión directa. Por ejemplo, *S. aureus* segrega hialuronidasa, que degrada la matriz extracelular que hay entre las células del huésped. Inicialmente, los microbios invasivos siguen los planos de menor resistencia y drenan hacia los ganglios linfáticos regionales. *S. aureus* puede desplazarse desde un absceso localizado hacia los ganglios linfáticos de drenaje. Todos estos movimientos pueden ocasionar una bacteriemia con extensión hacia órganos profundos (corazón o hueso).
- Los microorganismos pueden diseminarse por la sangre o los ganglios linfáticos, en forma libre en el líquido extracelular

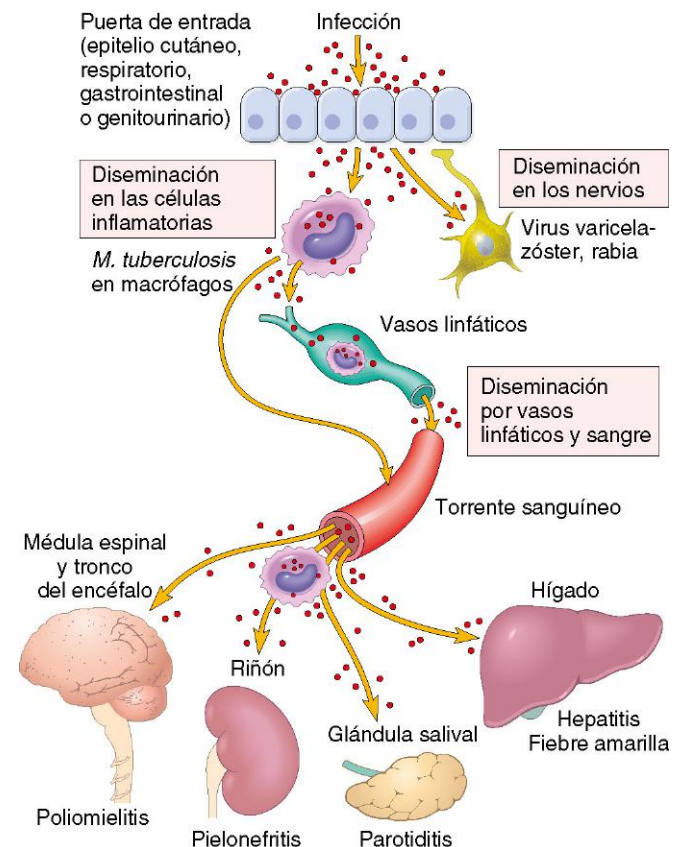


Figura 8-6 Vías de entrada y diseminación de microbios. Para entrar en el organismo, los microbios penetran por las barreras epiteliales o mucosas. La infección puede quedar localizada en el lugar de entrada o diseminarse hacia otros lugares del organismo. Los microbios más habituales (se muestran algunos ejemplos) se transmiten a través de los vasos linfáticos o el torrente sanguíneo (libremente o dentro de las células inflamatorias). No obstante, algunos virus y toxinas bacterianas también pueden desplazarse utilizando los nervios.

(Adaptado de Mims CA: *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996.)

o dentro de las células del huésped. Algunos virus (p. ej., poliovirus o VHB), la mayoría de las bacterias y hongos, algunos protozoos (p. ej., tripanosomiasis africana) y todos los helmintos son transportados por la sangre y circulan libres en el plasma. Los leucocitos pueden transportar virus del herpes, VIH, micobacterias, *Leishmania* y *Toxoplasma*. Los parásitos *Plasmodium* y *Babesia* son transportados dentro de los eritrocitos.

- La mayoría de los virus se diseminan localmente de célula a célula por la replicación y liberación de viriones infecciosos, pero otros se pueden propagar de célula a célula causando la fusión de las células huésped o mediante transporte dentro de los nervios (como el virus de la rabia y el virus varicela-zóster).

La siembra de los patógenos en la sangre puede no tener consecuencias o provocar consecuencias muy graves. Los focos de infecciones que se diseminan a través de la sangre pueden ser únicos y grandes (como un absceso o un tuberculoma) o múltiples y diminutos (como la tuberculosis miliar o los microabscesos por *Candida*). La invasión esporádica del torrente sanguíneo por microbios de virulencia baja o no virulentos (p. ej., al cepillarse los dientes) es frecuente, pero se controla con rapidez por las defensas normales del huésped. Por el contrario, la viremia, la bacteriemia, la fungemia o la parasitemia diseminadas de patógenos virulentos representan un peligro grave y se manifiestan por fiebre, hipotensión, y muchos otros signos y síntomas sistémicos de septicemia. La invasión masiva del torrente sanguíneo por las bacterias puede provocar rápidamente una septicemia mortal, incluso en personas previamente sanas.

Las principales manifestaciones de la enfermedad infecciosa pueden aparecer en lugares alejados del punto de entrada del microbio. Por ejemplo, los virus varicela-zóster y del sarampión entran a través de las vías respiratorias, pero causan erupción cutánea, mientras que el poliovirus entra por el intestino, pero mata las neuronas motoras para causar parálisis. Los parásitos de la especie *Schistosoma mansoni* penetran en la piel, pero, finalmente, se localizan en los vasos sanguíneos del sistema porta y del mesenterio, y dañan el hígado y el intestino. *Schistosoma hematobium* se localiza en la vejiga de la orina y causa cistitis. El virus de la rabia se desplaza desde el lugar de la mordedura por un animal contagiado hasta el cerebro, aprovecha el transporte retrógrado en las neuronas sensoriales, y provoca encefalitis y muerte.

Liberación desde el organismo y transmisión de los microbios

La transmisión depende de la dureza del microbio. Algunos microbios pueden sobrevivir períodos prolongados en el polvo, los alimentos o el agua. Las esporas bacterianas, los quistes de los protozoos y los huevos de helmintos, con una cápsula dura, pueden sobrevivir en un entorno frío y seco. Otros microorganismos menos resistentes pueden transmitirse con facilidad de persona a persona, a menudo por contacto directo.

En cuanto a la transmisión de la enfermedad, el modo de salida de un microorganismo desde el huésped es tan importante como su entrada en él. Los microorganismos aprovechan todos los líquidos o tejidos que normalmente se segregan, excretan o diseminan, para, de esta manera, abandonar el huésped y transmitirse a nuevas víctimas.

- La flora cutánea, como *S. aureus* y algunos patógenos, incluidos los hongos dermatofitos, se diseminan con la piel descamada. Algunos patógenos transmitidos por vía sexual lo hacen desde las lesiones cutáneas genitales.
- Algunos virus que se reproducen en las glándulas salivales y se transmiten a través de la saliva son el virus de la parotiditis, el CMV y el virus de la rabia.

- Los virus y las bacterias que forman parte de la flora respiratoria normal o que causan infecciones de las vías respiratorias se diseminan con las secreciones respiratorias al hablar, toser y estornudar. La mayoría de los patógenos respiratorios, como el virus de la gripe, se diseminan en las gotículas respiratorias grandes, que no se desplazan más de 1 m escaso. Algunos microorganismos, como *M. tuberculosis* y el virus varicela-zóster, se diseminan desde las vías respiratorias por la vía aerógena, aprovechando las gotículas respiratorias pequeñas o dentro de las partículas de polvo, que pueden desplazarse a distancias mayores.
- Los microorganismos que se diseminan a través de las heces comprenden muchos patógenos que se reproducen en la luz o el epitelio intestinal, como *Shigella*, *Giardia lamblia* y rotavirus. Otros que se reproducen en el hígado (virus de la hepatitis A) o la vesícula biliar (*Salmonella* serotipo *typhi*) entran en el intestino a través de la bilis y se diseminan por las heces.
- Los patógenos que abandonan el organismo en la sangre se transmiten por vectores invertebrados, por vías yatrógenas (mediante transfusiones de sangre o reutilización de equipos) o entre los toxicómanos, si comparten agujas. Los parásitos hematógenos, como las especies de *Plasmodium* y los arbovirus, se transmiten aprovechando las picaduras de insectos.
- La orina es la vía de salida habitual del huésped humano de solo algunos microorganismos, como *Schistosoma haematobium*, que crece en las venas de la vejiga y suelta sus huevos, que alcanzan la orina.
- Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) infectan y se transmiten desde la uretra, la vagina, el cuello uterino, el recto o la faringe oral. Los microorganismos que causan ETS dependen del contacto directo para su transmisión de persona a persona, ya que esos patógenos no sobreviven al entorno. La transmisión de las ETS a menudo tiene lugar entre personas asintomáticas que no se dan cuenta de que están infectadas. La infección por una ETS aumenta el riesgo de desarrollar otras, principalmente porque los factores de riesgo son los mismos para todas las ETS. Estas enfermedades se describen en los capítulos 17 y 18.
- La transmisión vertical tiene lugar entre madre y feto o hijo recién nacido y tiene lugar siguiendo tres vías anatómicas principales. La *transmisión placentaria-fetal* es la más probable cuando la madre presenta una infección primaria por un patógeno durante el embarazo. El daño que se produce depende de la etapa de desarrollo del feto. Por ejemplo, la infección por rubéola durante el primer trimestre puede causar malformaciones cardíacas, retraso mental, cataratas o sordera en el lactante, mientras que la que se produce durante el tercer trimestre provoca muy pocos daños. La transmisión vertical también se produce durante la *salida del recién nacido a través del canal del parto* (p. ej., en la conjuntivitis por gonococos o clamidias) o *a través de la leche materna* (p. ej., CMV y VHB). Es fundamental establecer el diagnóstico de una ETS en una mujer gestante, ya que a menudo se puede prevenir la transmisión vertical de la enfermedad tratando a la madre o al recién nacido. Por ejemplo, la transmisión materna del VIH es la principal causa de sida en niños. El mecanismo de transmisión más frecuente tiene lugar en el momento prenatal, durante el parto. El tratamiento antirretrovírico de las mujeres gestantes infectadas por el VIH y el tratamiento del recién nacido puede reducir la tasa de transmisión del VIH a los niños, desde el 25% a menos del 2%.

Los microbios también se pueden transmitir desde un animal al ser humano (provocando *zoonosis*), ya sea por contacto directo o por consumo de los productos derivados del animal, o indirectamente por un vector invertebrado.

RESUMEN

Transmisión de microbios

- La transmisión de las infecciones puede tener lugar por contacto (directo e indirecto), por gotículas respiratorias, por vía fecal-oral, por transmisión sexual, por transmisión vertical desde la madre al feto o recién nacido, o por insectos o artrópodos vectores.
- Un patógeno puede ocasionar una infección si posee factores de virulencia que sean capaces de superar las defensas normales del huésped o si dichas defensas están comprometidas.
- Las defensas del huésped frente a la infección comprenden:
 - *Piel*: a través de la barrera queratinizada, el pH bajo y los ácidos grasos
 - *Aparato respiratorio*: macrófagos alveolares y aclaramiento mucociliar en el epitelio bronquial, e IgA
 - *Aparato digestivo*: pH ácido del estómago, moco viscoso, enzimas pancreáticas y biliares, defensinas, IgA y flora normal
 - *Aparato urogenital*: lavado repetido y entorno ácido creado por la flora vaginal comensal

CÓMO CAUSAN LA ENFERMEDAD LOS MICROORGANISMOS

Los agentes infecciosos dan lugar a la infección y al daño tisular por alguno de estos tres mecanismos:

- Pueden entrar en contacto con las células del huésped y provocar su muerte directamente.
- Pueden liberar toxinas que matan las células a distancia, liberando enzimas que degradan los componentes tisulares o dañando los vasos sanguíneos y causando necrosis isquémica.
- Pueden inducir respuestas inmunitarias del huésped que, aunque se dirijan contra el invasor, pueden causar otros daños tisulares. Por tanto, como se comenta en los capítulos 2 y 4, las respuestas de defensa del huésped pueden ser un arma de doble filo: son necesarias para vencer la infección, pero, al mismo tiempo, pueden contribuir directamente al daño tisular.

A continuación, se describen algunos de los mecanismos por los que virus y bacterias pueden causar daños en los tejidos del huésped.

Mecanismos de la lesión vírica

Los virus pueden dañar directamente las células del huésped entrando en ellas y reproduciéndose a expensas de sus componentes. Las manifestaciones de la infección vírica dependen en su mayor parte del tropismo del virus por determinados tipos específicos de tejidos y células.

- Un determinante principal del tropismo tisular es la presencia de receptores para el virus en las células del huésped. Los virus poseen unas proteínas específicas en su superficie celular que se une a las proteínas de superficie concretas de la célula huésped. Muchos virus usan receptores celulares normales del huésped para entrar en las células. Por ejemplo, la glucoproteína gp120 del VIH se une al CD4 de los linfocitos T y a los receptores de quimiocinas CXCR4 (localizados principalmente en los linfocitos T) y CCR5 (sobre todo en los macrófagos) (v. capítulo 4). En algunos casos, se necesitan proteasas del huésped para permitir la unión del virus a las células del huésped; por ejemplo, cuando una proteasa del huésped escinde y activa la hemaglutinina del virus de la gripe.

- La capacidad del virus de replicarse en el interior de algunas células pero no en otras depende de la presencia de factores de transcripción específicos del tipo de célula, que reconocen los elementos potenciadores y promotores del virus. Por ejemplo, el virus JC, que causa una leucoencefalopatía (v. capítulo 22), se replica específicamente en la oligodendroglia del SNC porque las secuencias promotoras y potenciadoras del ADN que regulan la expresión génica del virus están activas en las células de la glía pero no en las neuronas o en las células endoteliales.
- Determinadas circunstancias físicas, como la presencia de agentes químicos o la temperatura, contribuyen al tropismo tisular. Por ejemplo, los enterovirus se reproducen en el intestino, en parte porque pueden resistirse a la inactivación por los ácidos, la bilis y las enzimas digestivas. Los rinovirus infectan a las células solo dentro de las vías respiratorias altas, ya que su replicación es óptima en las temperaturas más bajas que caracterizan esta zona.

Cuando el virus ha logrado entrar en las células del huésped, puede dañarlas o matarlas por una serie de mecanismos (fig. 8-7):

- *Efectos citopáticos directos*. Los virus pueden matar a las células evitando la síntesis de las macromoléculas fundamentales para el huésped, produciendo enzimas degradantes y proteínas tóxicas o induciendo apoptosis. Por ejemplo, el poliovirus bloquea la síntesis de proteínas en el huésped al inactivar la proteína de unión a la caperuza, que es esencial para la traducción de los ARN mensajeros (ARNm) de la célula huésped pero que no afecta a la traducción de los ARNm del poliovirus. El VHS produce proteínas que inhiben la síntesis

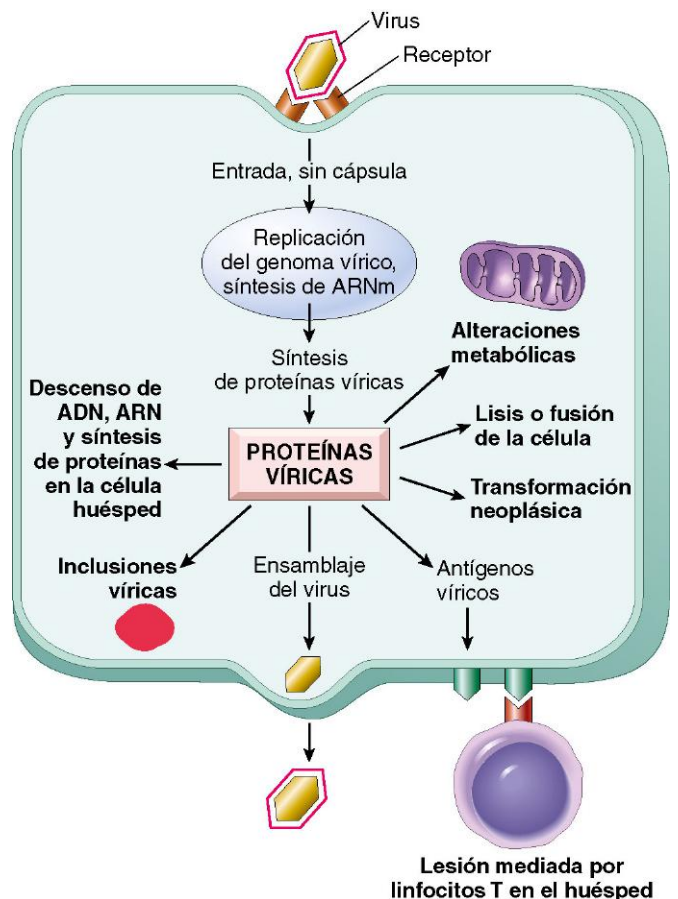


Figura 8-7 Mecanismos de las lesiones celulares provocadas por los virus.

de ADN y ARNm en la célula, así como otras proteínas que degradan el ADN del huésped. Algunos virus pueden estimular la apoptosis al producir proteínas que son proapoptóticas (p. ej., proteína vpr del VIH). La replicación del virus también puede desencadenar la apoptosis de las células del huésped mediante mecanismos celulares intrínsecos, como perturbaciones del retículo endoplásmico durante el ensamblaje del virus, que pueden activar las proteasas que median en la apoptosis (caspasas).

- **Respuestas inmunitarias antivíricas.** El sistema inmunitario puede reconocer las proteínas del virus en la superficie de las células huésped y, entonces, los linfocitos pueden atacar a las células infectadas. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) son importantes para la defensa frente a las infecciones víricas, pero también pueden ser responsables de una lesión tisular. La insuficiencia hepática aguda que se produce durante la infección por hepatitis B puede acelerarse por la destrucción de los hepatocitos infectados, mediada por LTC (una respuesta normal que pretende eliminar la infección).
- **Transformación de las células infectadas** en células tumorales benignas o malignas. Varios virus oncógenos pueden estimular el crecimiento y la supervivencia de la célula por varios mecanismos, como la expresión de oncogenes codificados por el virus, algunos procedimientos antiapoptóticos y mutagenia por inserción (en la cual la inserción del ADN del virus en el genoma del huésped altera la expresión de los genes cercanos de este último). Los mecanismos de la transformación vírica son numerosos y se describen en el capítulo 5.

Mecanismos de la lesión bacteriana

Virulencia bacteriana

El daño que provocan las bacterias en los tejidos del huésped depende de la capacidad de las bacterias de adherirse a las células del huésped, de invadir células y tejidos o de liberar toxinas. Las bacterias patógenas contienen genes de virulencia que codifican proteínas que confieren esas propiedades. Es frecuente encontrar esos genes de virulencia agrupados en cúmulos que se conocen como *islotos de patogenia*. Los genes de virulencia que determinan si la bacteria es nociva son pocos en realidad. Las cepas de *Salmonella* que infectan a los seres humanos están tan estrechamente relacionadas que forman una única especie, pero un pequeño número de genes de virulencia determina si una cepa aislada de *Salmonella* causa fiebre tifoidea potencialmente mortal o una gastroenteritis autolimitada.

Los plásmidos y bacteriófagos (virus) son elementos genéticos que se transmiten entre las bacterias y pueden codificar los factores de virulencia, entre los que se encuentran toxinas o enzimas que confieren resistencia a los antibióticos. Los bacteriófagos o plásmidos pueden convertir bacterias que no serían patógenas en otras virulentas. El intercambio de esos elementos entre las bacterias puede conferir a la receptora una ventaja de supervivencia y/o la capacidad de causar la enfermedad. Los plásmidos o transposones que codifican la resistencia a los antibióticos pueden convertir una bacteria sensible a los antibióticos en otra resistente, lo que dificulta su tratamiento eficaz.

Las poblaciones de bacterias también pueden actuar de forma conjunta y alterar su virulencia.

- Muchas especies de bacterias regulan de forma coordinada la expresión de los genes dentro de una gran población mediante la *detección de la densidad crítica*, en la que algunos genes específicos, como los de virulencia, se expresan cuando las bacterias alcanzan concentraciones altas. De esta forma, se permite que las bacterias que crecen en lugares cerrados del huésped, como en abscesos o en una neumonía consolidada, venzan las defensas del huésped. *S. aureus* regula de manera coordinada

los factores de virulencia al segregar *péptidos autoinductores*. La concentración de estos péptidos aumenta a medida que las bacterias crecen y se estimula la producción de exotoxinas.

- Las comunidades de bacterias pueden formar *biopelículas* en las que viven los microorganismos dentro de una capa viscosa de polisacáridos extracelulares que se adhieren a los tejidos del huésped o a dispositivos como catéteres intravasculares y prótesis articulares. Las biopelículas hacen que las bacterias sean inaccesibles a los mecanismos inmunitarios efectores y aumentan su resistencia a los fármacos antimicrobianos. La formación de la biopelícula parece ser importante para la persistencia y la recidiva de algunas infecciones, como la endocarditis bacteriana, las infecciones de prótesis articulares y las infecciones respiratorias en personas con fibrosis quística.

Adherencia bacteriana a las células del huésped

Las moléculas de la superficie bacteriana que se unen a las células o a la matriz extracelular del huésped se denominan *adhesinas*. Hay varias estructuras de superficie implicadas en la adhesión de varias bacterias (v. fig. 8-2). *Streptococcus pyogenes* posee una proteína F y ácido teicoico que se proyectan desde su pared celular para unirse a la fibronectina en la superficie de las células huésped y en la matriz extracelular. Otras bacterias disponen en sus superficies de unas proteínas filamentosas llamadas fimbrias. Los tallos de las fimbrias mantienen su estructura, mientras que los aminoácidos de las puntas varían y determinan la especificidad de la unión de las bacterias. Las cepas de *E. coli* que causan infecciones del aparato urogenital expresan de manera exclusiva un pelo o fimbria P que se une a la estructura gal(α 1-4)gal que expresan las células uroteliales. Las fimbrias de la bacteria *N. gonorrhoeae* median en la adherencia de las mismas a las células huésped y también son objetivo de la respuesta de anticuerpos del huésped. La variación en el tipo de fimbrias que se expresan es un mecanismo importante por el cual *N. gonorrhoeae* consigue escapar de la respuesta inmunitaria.

Virulencia de las bacterias intracelulares

Las bacterias intracelulares facultativas normalmente infectan a células epiteliales (*Shigella* y *E. coli* enteroinvasora), a macrófagos (*M. tuberculosis* o *M. leprae*) o a ambos (*S. typhi*). El crecimiento de las bacterias en las células les permite escapar de ciertos mecanismos efectores inmunitarios, como los anticuerpos o el complemento, o puede facilitar la diseminación de las bacterias en el organismo, como sucede cuando los macrófagos transportan *M. tuberculosis* desde el pulmón a otras localizaciones.

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para entrar en las células del huésped. Algunas utilizan la propia respuesta inmunitaria del mismo para entrar en los macrófagos. Si la bacteria es revestida por anticuerpos o por la proteína C3b del complemento (opsonización), es fagocitada por los macrófagos. Al igual que muchas bacterias, *M. tuberculosis* activa la vía alternativa del complemento y da lugar a la opsonización con C3b y a la captación por los macrófagos del huésped, en cuyo interior viven las micobacterias. Algunas bacterias gramnegativas usan un *sistema de secreción de tipo III* para entrar en las células epiteliales. Este sistema consiste en estructuras aciculares que se proyectan desde la superficie de la bacteria y que se unen con la membrana de la célula huésped formando poros a través de los cuales se inyectan las proteínas que median en la reorganización del citoesqueleto celular y facilitan la entrada de las bacterias. Por último, algunas bacterias como *Listeria monocitogenes* pueden manipular el citoesqueleto de la célula para transmitirse directamente de célula a célula, con lo que, incluso, es posible que la bacteria evada las defensas inmunitarias.

Las bacterias intracelulares disponen de otras estrategias para interactuar con la célula huésped. *Shigella* y *E. coli* inhiben la síntesis

de proteínas en la célula huésped, se reproducen con rapidez y lisan la célula huésped en un plazo de horas. Aunque la mayoría de las bacterias de los macrófagos mueren cuando el fagosoma se fusiona con el lisosoma ácido para formar un fagolisosoma, algunas bacterias eluden este mecanismo de defensa del huésped. Por ejemplo, *M. tuberculosis* bloquea la fusión del lisosoma con el fagosoma, con lo que permite que las bacterias proliferen sin control dentro del macrófago. Otras bacterias evitan la destrucción en los macrófagos al escapar del fagosoma. *L. monocitogenes* produce una proteína formadora de poros, que se conoce como listeriolisina O, y dos fosfolipasas que degradan la membrana del fagosoma, permitiendo así que la bacteria se escape al citoplasma.

Toxinas bacterianas

Cualquier componente bacteriano que contribuya a la enfermedad se puede considerar una toxina. Las toxinas se clasifican como endotoxinas, que son componentes de las células bacterianas, y exotoxinas, que son proteínas que son segregadas por las bacterias.

La *endotoxina bacteriana* es un lipopolisacárido (LPS) que forma parte de la membrana exterior de las bacterias gramnegativas (v. fig. 8-2). Los LPS cuentan con un anclaje formado por un ácido graso de cadena larga que se denomina lípido A, conectado a una cadena de glúcido central. La estructura de ambos es muy parecida en todas las bacterias gramnegativas. Unida al glúcido central se encuentra una cadena variable de hidrato de carbono (antígeno O), que se usa para el diagnóstico del serotipo de la cepa bacteriana. El lípido A se une a CD14 en la superficie de los leucocitos del huésped y, a continuación, el complejo se une al receptor 4 de tipo Toll (TLR4), un receptor de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que transmite señales que promueven la activación celular y las respuestas inflamatorias. Las respuestas al LPS pueden ser beneficiosas o nocivas para el huésped. En el primer caso, el LPS activa la inmunidad protectora de varias formas, incluida la inducción de citocinas y agentes quimiotácticos (quimiocinas) importantes del sistema inmunitario. Además, aumenta la expresión de moléculas coestimuladoras que potencian la activación de los linfocitos T. Sin embargo, las concentraciones altas del LPS son importantes en el desarrollo del shock séptico, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, principalmente mediante la inducción de concentraciones excesivas de citocinas como el TNF (v. capítulo 4).

Las *exotoxinas* son proteínas segregadas que provocan lesión celular y enfermedad. Se pueden clasificar en amplias categorías en función de su mecanismo y lugar de acción.

- **Enzimas.** Las bacterias segregan varias enzimas (proteasas, hialuronidasas, coagulasas y fibrinolisinases) que actúan en sus sustratos respectivos *in vitro*, pero cuya función en la enfermedad se conoce solo en algunos casos. Por ejemplo, las toxinas exfoliantes son proteasas producidas por *S. aureus* que escinden las proteínas que mantienen unidos a los queratinocitos, haciendo que la epidermis se desprenda de su capa de piel más profunda.
- **Toxinas que alteran la señalización intracelular o las vías reguladoras.** La mayoría de esas toxinas disponen de: A) un componente activo con actividad enzimática, y B) un componente de unión que se une a los receptores de la superficie celular y libera la proteína A en el citoplasma celular. El efecto de esas toxinas depende de la especificidad de unión del dominio B y de las vías celulares que afecte el dominio A. Son muchas las bacterias que elaboran las toxinas A-B, como *Bacillus anthracis*, *V. cholerae* y *Corynebacterium diphtheriae*. El mecanismo de acción de la toxina A-B del carbunco se conoce perfectamente (fig. 8-8). Esta toxina cuenta con dos componentes A alternativos, factor de edema (FE) y factor letal (FL), que

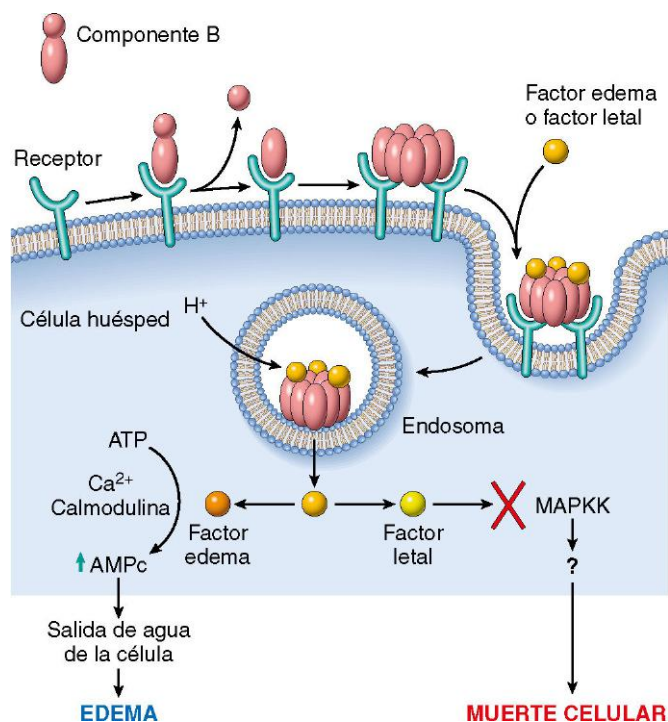


Figura 8-8 Mecanismo de acción de las exotoxinas del carbunco. El componente B, también denominado «antígeno protector», se une a la proteína de la superficie celular y es escindido por una proteasa del huésped formando un heptámero. Tres subunidades A del factor edema (FE) o del factor letal (FL) se unen al heptámero B, entran en la célula y se liberan en el citoplasma. El FE se une al calcio y a la calmodulina para formar una adenilato ciclasa que aumenta el contenido de AMPc intracelular y provoca la salida de agua y edema intersticial. El FL es una proteasa que destruye las cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPKK), con lo que provoca la muerte celular. AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; ATP, trifosfato de adenosina.

entran en las células después de unirse al componente B y median varios efectos patológicos.

- Los *superantígenos* estimulan una cantidad muy importante de linfocitos T al unirse a las porciones conservadas del receptor de linfocitos T, con lo que provocan la proliferación masiva de linfocitos T y la liberación de citocinas. Las concentraciones altas de estas últimas causan la fuga capilar y el consiguiente shock. Los superantígenos elaborados por *S. aureus* y *S. pyogenes* dan lugar a un síndrome de shock tóxico (SST).
- Las *neurotoxinas* producidas por *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* inhiben la liberación de neurotransmisores y provocan parálisis. Esas toxinas no matan a las neuronas, sino que los dominios A escinden las proteínas implicadas en la secreción de los neurotransmisores en la unión sináptica. El tétanos y el botulismo pueden desembocar en muerte por insuficiencia respiratoria debida a la parálisis de los músculos torácicos y diafragmáticos.
- Las enterotoxinas afectan al tubo digestivo de distintas formas y causan efectos variados como náuseas y vómitos (*S. aureus*), diarrea acuosa voluminosa (*V. cholerae*) o diarrea sanguinolenta (*C. difficile*).

Efectos nocivos de las respuestas inmunitarias del huésped

Como ya hemos mencionado, en ocasiones la respuesta inmunitaria del huésped a los microbios puede ser la causa de la lesión tisular. La reacción inflamatoria granulomatosa ante

M. tuberculosis es una respuesta de hipersensibilidad diferida que secuestra los bacilos y previene su diseminación, pero también produce daño tisular (necrosis caseosa) y fibrosis. De igual modo, el daño hepático producido por la infección de los hepatocitos por el VHB y el VHC se debe, principalmente, a la respuesta inmunitaria frente a las células infectadas del hígado y no propiamente a los efectos citopáticos del virus. La respuesta inmunitaria humoral a los microbios también puede tener consecuencias patológicas como la glomerulonefritis postestreptocócica, que se puede desarrollar después de la infección por *S. pyogenes*. Se debe a anticuerpos antiestreptocócicos que se unen a los antígenos de los estreptococos, formando complejos inmunes que se depositan en los glomérulos renales y producen nefritis. Por tanto, las respuestas inmunitarias antimicrobianas pueden tener consecuencias tanto beneficiosas como dañinas.

Según recientes estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales, las infecciones se pueden asociar a una amplia variedad de trastornos inflamatorios crónicos y cáncer. En algunas enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal (v. capítulo 14), un acontecimiento precoz importante puede ser el compromiso de la barrera epitelial intestinal, lo que permite la entrada de microbios tanto patógenos como comensales y sus interacciones con las células inmunitarias locales, dando lugar a la inflamación. El ciclo de la inflamación y la lesión epitelial pueden ser la base de la enfermedad, al ocupar los microbios una posición central. Algunos virus (VHB o VHC) y bacterias (*H. pylori*), que no son portadores o activadores conocidos de oncogenes, se asocian a cáncer; parece ser que la activación de la inflamación crónica que provocan esos microbios y la consiguiente reparación constituyen un terreno fértil para el desarrollo del cáncer (v. capítulo 5).

RESUMEN

Cómo causan la enfermedad los microorganismos

- Las enfermedades causadas por los microbios implican una interrelación entre la virulencia microbiana y las respuestas del huésped.
 - Los agentes infecciosos pueden causar muerte o disfunción de las células, interaccionando directamente con ellas.
 - La lesión puede deberse a la liberación local o sistémica de productos bacterianos, incluidas endotoxinas (LPS), exotoxinas o superantígenos.
 - Los patógenos pueden inducir respuestas inmunitarias que causan daño tisular. La ausencia de una respuesta inmunitaria puede reducir el daño inducido por algunas infecciones y, por el contrario, el compromiso inmunitario puede permitir la expansión no controlada de agentes oportunistas o de microorganismos que pueden causar directamente la lesión.

EVASIÓN INMUNITARIA POR LOS MICROBIOS

Las respuestas inmunitarias humorales y celulares que protegen al huésped de la mayoría de las infecciones se comentan en el capítulo 4. No resulta sorprendente que los microorganismos hayan desarrollado muchos métodos para resistirse al sistema inmunitario y evadirlo (fig. 8-9). Esos mecanismos, que son determinantes importantes de la virulencia y la patogenia microbiana, comprenden: 1) la variación antigénica; 2) la resistencia a las defensas inmunitarias innatas, y 3) el deterioro de las respuestas antimicrobianas efectivas de los linfocitos T por la inmunodepresión específica o no específica.

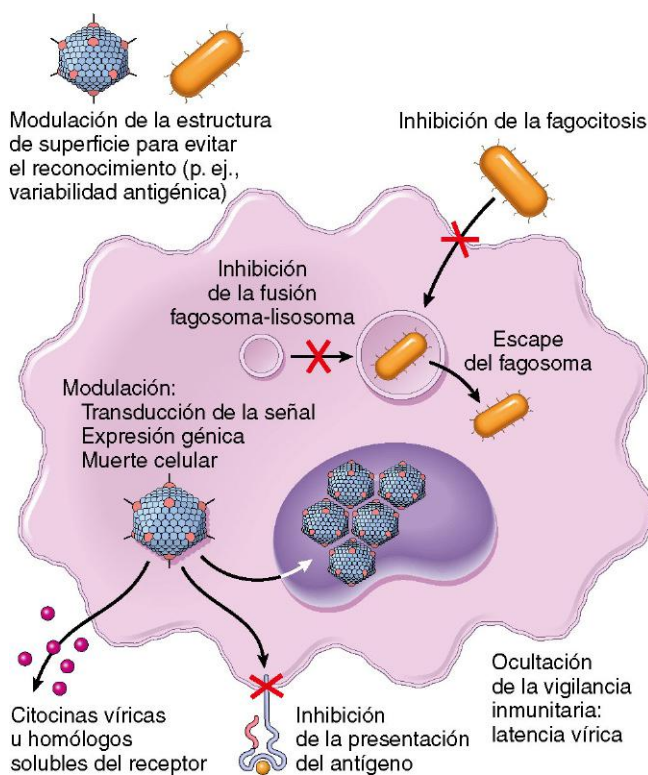


Figura 8-9 Exposición general de los mecanismos que utilizan los patógenos víricos y bacterianos para evadir la inmunidad innata y adaptativa.

(Modificado con autorización de Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767-782, 2006.)

Algunos microbios pueden evadir las respuestas inmunitarias y variar los antígenos que expresan. Los anticuerpos neutralizantes bloquean la capacidad de los microbios de infectar a las células y de reclutar los mecanismos efectores para matar a los patógenos. Para escapar al reconocimiento, los microbios usan muchas estrategias que implican mecanismos genéticos que darán lugar a la variación antigénica. La fidelidad baja de las polimerasas del ARN vírico (en el VIH y en muchos virus respiratorios, incluido el de la gripe) y la redistribución del genoma vírico (virus de la gripe) explican la variación antigénica de los virus (tabla 8-6). La espiroqueta *Borrelia recurrentis* cambia repetidamente los antígenos de su superficie y *Borrelia burgdorferi*, la causa de la enfermedad de Lyme, usa mecanismos parecidos para variar las proteínas de la membrana exterior. Las especies de *Trypanosoma*

Tabla 8-6 Mecanismos de variación antigénica

Mecanismo	Ejemplo	Enfermedad
	Agente	
Tasa alta de mutaciones	VIH Virus de la gripe	Sida Gripe
Redistribución genética	Virus de la gripe Rotavirus	Gripe Diarrea
Reordenamiento genético (p. ej., recombinación génica, conversión génica, inversión específica del locus)	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Especies de <i>Trypanosoma</i> Especies de <i>Plasmodium</i>	Enfermedad de Lyme Gonorrea Enfermedad del sueño africana Paludismo
Gran diversidad de serotipos	Rinovirus <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resfriado Neumonía Meningitis

tienen muchos genes para su antígeno de superficie mayor, VSG, cuya expresión pueden hacerla variar. Se han detectado al menos 80 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, cada uno de ellos con un polisacárido diferente en su cápsula.

Algunos microbios han desarrollado métodos para resistirse activamente a las defensas inmunitarias.

- Los péptidos antimicrobianos catiónicos, incluidas las defensas, las catelicidinas y las trombocidinas, constituyen unas defensas importantes en un primer momento frente a los microbios invasores. Esos péptidos se unen a la membrana bacteriana y forman poros, matando la bacteria mediante la lisis hipoosmótica. Algunos patógenos bacterianos (especies de *Shigella* o *S. aureus*) evitan la muerte elaborando moléculas de superficie que se resisten a la unión de los péptidos antimicrobianos o que inactivan o regulan negativamente los péptidos antimicrobianos por varios mecanismos.
- La fagocitosis y la muerte de las bacterias en manos de los leucocitos polimorfonucleares o neutrófilos (PMN) y de los monocitos constituyen un mecanismo de defensa fundamental del huésped frente a las bacterias extracelulares. La cápsula de hidratos de carbono en la superficie de muchas bacterias que causan neumonía o meningitis (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) las vuelve más virulentas al impedir la fagocitosis de los microorganismos por los neutrófilos. Las proteínas de la superficie de las bacterias que inhiben la fagocitosis son las proteínas A y M, expresadas por *S. aureus* y *S. pyogenes*, respectivamente. Muchas bacterias elaboran proteínas que matan a los fagocitos, evitan su migración y disminuyen su estallido oxidativo.
- *Los virus pueden producir moléculas que inhiban la inmunidad innata.* Los virus han desarrollado un gran número de estrategias para combatir los interferones (IFN), que son mediadores de los mecanismos de defensa precoces del huésped frente al virus. Algunos virus producen homólogos solubles de los receptores de IFN- α/β o IFN- γ , que se unen a los IFN segregados e inhiben sus acciones o que producen proteínas que inhiben la vía de señalización JAK/STAT distal en los receptores de IFN. Los virus también inactivan o inhiben la proteína cinasa dependiente de ARN de doble cadena (PKR), un mediador clave de los efectos antivíricos del IFN. Algunos virus codifican, dentro de sus genomas, homólogos de citocinas, quimiocinas o sus receptores, que actúan de varios modos para inhibir las respuestas inmunitarias. Por último, los virus disponen de estrategias para bloquear la apoptosis en la célula huésped, que pueden dar al virus tiempo suficiente para replicarse, persistir o transformar las células huésped.
- *Algunos microbios producen factores que disminuyen el reconocimiento de las células infectadas por linfocitos T CD4+ colaboradores y linfocitos T CD8+ citotóxicos.* Por ejemplo, varios virus ADN (p. ej., virus del herpes, incluido el VHS, el CMV y el virus de Epstein-Barr [VEB]) se pueden unir o alterar la localización de las proteínas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH), deteriorando la presentación del péptido ante los linfocitos CD8+. La regulación negativa de las moléculas de clase I del CPH podría hacer que fuera más probable que las células infectadas por el virus se convirtieran en objetivo de los linfocitos citolíticos naturales (células NK, del inglés *natural killer*). No obstante, los virus del herpes también expresan homólogos de clase I del CPH que actúan como inhibidores eficaces de las células NK al implicar a los receptores inhibidores (v. capítulo 4). Los virus del herpes pueden dirigirse a las moléculas de clase II del CPH para su degradación, deteriorando así la presentación del antígeno ante los linfocitos T CD4+ colaboradores. Los virus también pueden infectar a los leucocitos para comprometer directamente su función (p. ej., el VIH infecta los linfocitos T CD4+, macrófagos y células dendríticas).

RESUMEN

Evación inmunitaria por los microbios

Después de saltarse las barreras tisulares del huésped, los microorganismos infecciosos deben evadir también los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos del huésped si quieren tener éxito en su proliferación y en la transmisión al siguiente huésped. Los procedimientos que utilizan son los siguientes:

- Variación antigénica
- Anticuerpos inactivadores o complemento
- Resistencia a la fagocitosis (p. ej., produciendo una cápsula)
- Supresión de la respuesta inmunitaria adaptativa del huésped (p. ej., inhibiendo la expresión del CPH y la presentación del antígeno)

ESPECTRO DE RESPUESTAS INFLAMATORIAS ANTE LA INFECCIÓN

Al contrario de lo que sucede con la inmensa diversidad molecular de los microbios, los patrones morfológicos de las respuestas tisulares a los microbios son limitados, al igual que los mecanismos que dirigen esas respuestas. Por tanto, muchos patógenos producen patrones de reacción parecidos y solo algunas características son exclusivas o patognomónicas de un microorganismo en particular. Precisamente, es la interacción entre el microbio y el huésped la que determina las características histológicas de la respuesta inflamatoria.

La reacción tisular ante las infecciones sigue cinco patrones histológicos principales: supurada, mononuclear/granulomatosa, citopática-citoproliferativa, necrosis e inflamación crónica/cicatrización.

Inflamación supurada (purulenta)

Este patrón es la reacción al daño tisular agudo, que se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular y el infiltrado leucocítico, predominantemente de neutrófilos (fig. 8-10). Los neutrófilos son atraídos hacia el lugar de la infección mediante la liberación de sustancias quimiotácticas producidas por las bacterias «piógenas» y las células del huésped. Las enzimas de los neutrófilos causan necrosis por licuefacción (v. capítulo 1).

MORFOLOGÍA

Las colecciones de neutrófilos dan lugar a necrosis por licuefacción localizada, formando **abscesos**. El tejido necrótico y las

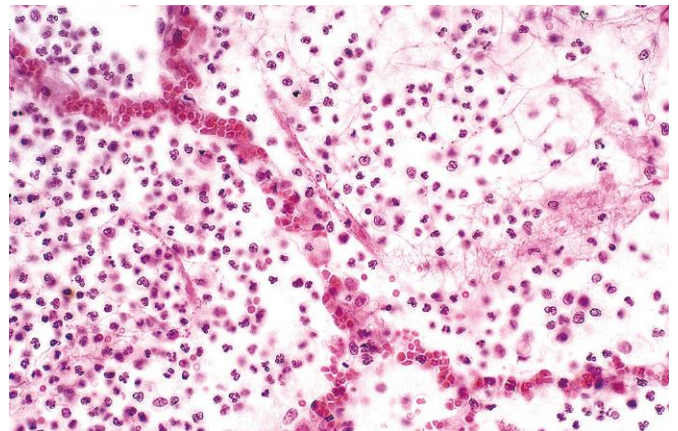


Figura 8-10 Neumonía neumocócica. Obsérvense el exudado polimorfonuclear intraalveolar y los tabiques alveolares intactos.

células inflamatorias forman el pus y las bacterias que provocan la formación de pus se denominan «piógenas». Normalmente, se trata de bacterias extracelulares. El tamaño de esas lesiones varía desde microabscesos diminutos formados por las bacterias que se diseminan desde una válvula cardíaca infectada, hasta unas trompas de Falopio distendidas y llenas de pus causadas por *N. gonorrhoeae* o la afectación difusa de las meninges durante la infección por *H. influenzae* o el compromiso de un lóbulo completo del pulmón durante la neumonía. El grado en que las lesiones son destructivas depende de su localización y del microorganismo implicado. Por ejemplo, *S. pneumoniae* normalmente respeta las paredes alveolares en el pulmón e incluso las neumonías lobulares estreptocócicas se resuelven normalmente por completo, sin dejar un daño permanente (v. fig. 8-10). Por otro lado, *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae* destruyen las paredes alveolares y forman abscesos que curan con formación de una cicatriz. La faringitis bacteriana se resuelve sin secuelas, mientras que la infección bacteriana aguda no tratada puede destruir una articulación en pocos días.

Inflamación mononuclear y granulomatosa

Los infiltrados intersticiales difusos, predominantemente mononucleares, son una característica habitual de todos los procesos inflamatorios crónicos, pero su desarrollo como una patología aguda a menudo constituye una respuesta a un virus, a bacterias intracelulares o a parásitos intracelulares. Además, las espiroquetas y algunos helmintos provocan respuestas inflamatorias crónicas de mononucleares.

MORFOLOGÍA

Qué célula mononucleada predomine dentro de una lesión inflamatoria dependerá de la respuesta inmunitaria del huésped ante el microorganismo. Por ejemplo, los linfocitos predominan en la infección por el VHB (fig. 8-11, A), mientras que las células plasmáticas son frecuentes en las lesiones primarias y secundarias de la sífilis (fig. 8-11, B). La presencia de esas células linfoides refleja las respuestas inmunitarias mediadas por células frente al patógeno o frente a las células infectadas por el patógeno. La inflamación granulomatosa es una forma característica de inflamación mononuclear que habitualmente aparece en presencia de agentes infecciosos que son resistentes a la erradicación (p. ej., *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum* o huevos de esquistosoma), a pesar de lo cual son capaces de estimular una respuesta potente de la inmunidad mediada por linfocitos T. La inflamación granulomatosa (v. capítulo 2) se caracteriza por la acumulación de macrófagos activados que se denominan

células «epitelioides», que se pueden fusionar para formar células gigantes. En algunos casos, hay un área central de necrosis caseosa (fig. 8-11, C).

Reacción citopática-citoproliferativa

Las reacciones citopáticas-citoproliferativas normalmente se deben a virus. Las lesiones se caracterizan por necrosis o proliferación celular, normalmente con células inflamatorias escasas.

MORFOLOGÍA

Algunos virus se replican dentro de las células y elaboran agregados víricos que son visibles como cuerpos de inclusión (p. ej., virus del herpes o adenovirus) o inducen células que se fusionan y forman células multinucleadas, llamadas policariones (p. ej., virus del sarampión o virus del herpes) (v. fig. 8-1). El daño focal de las células en la piel puede condicionar que las células epiteliales se acaben desprendiendo y formen ampollas. Algunos virus pueden hacer que las células epiteliales proliferen (p. ej., verrugas venéreas causadas por el VPH o pápulas umbilicadas de molusco contagioso causadas por poxvirus). Por último, los virus pueden contribuir al desarrollo de las neoplasias malignas (v. capítulo 5).

Necrosis tisular

Clostridium perfringens y otros microorganismos que segregan toxinas potentes pueden causar una necrosis tan rápida e intensa (necrosis gangrenosa) que el daño tisular es la característica dominante.

MORFOLOGÍA

Al contener pocas células inflamatorias, las lesiones necróticas parecen infartos con alteración o pérdida de la tinción nuclear basófila y conservación de los perfiles celulares. A menudo los clostridios son patógenos oportunistas que se introducen en el tejido muscular a través de un traumatismo penetrante o a partir de una infección intestinal en un huésped con neutropenia. De igual modo, el parásito *E. histolytica* provoca la aparición de úlceras en el colon y abscesos hepáticos caracterizados por la destrucción tisular extensa y necrosis por licuefacción sin infiltrado inflamatorio prominente. Por mecanismos que son totalmente diferentes, los virus pueden causar una necrosis diseminada de las células huésped asociada a inflamación, como se demuestra, por ejemplo, por la destrucción de los lóbulos temporales en el cerebro por el VHS o del hígado por el VHB.

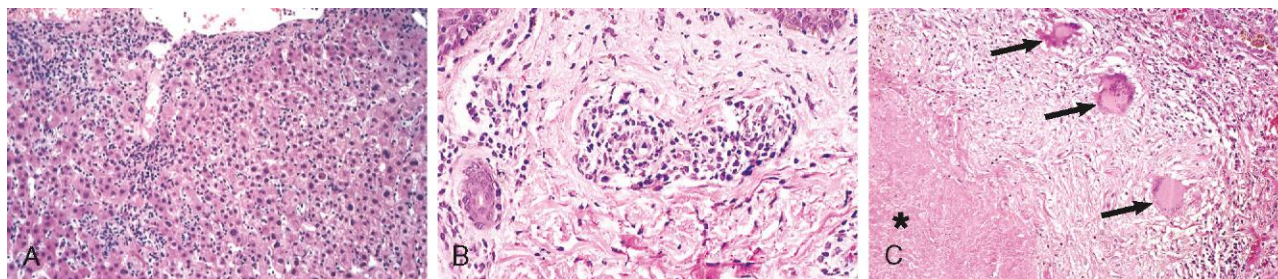


Figura 8-11 Inflamación mononuclear y granulomatosa. **A.** Hepatitis vírica aguda, caracterizada por un infiltrado predominantemente linfocítico. **B.** Sífilis secundaria de la dermis con infiltrado linfoplasmocítico perivascular y proliferación endotelial. **C.** Inflamación granulomatosa en respuesta a tuberculosis. Obsérvese la zona de caseificación (asterisco), que normalmente forma el centro del granuloma, con un margen circundante de macrófagos epitelioides activados, algunos de los cuales se han fusionado para dar lugar a células gigantes (flechas); a su vez, este borde está rodeado por una zona de linfocitos T activados. Esta imagen a gran aumento resalta las características histológicas. La respuesta granulomatosa típica adopta la forma de una esfera tridimensional que contiene el microorganismo agresor en la zona central.

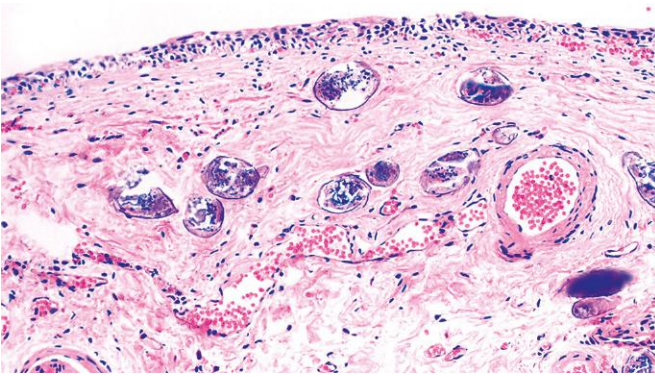


Figura 8-12 Infección por *Schistosoma haematobium* de la vejiga, con numerosos huevos calcificados y una cicatrización extensa.

Inflamación crónica y cicatrización

Muchas infecciones provocan la inflamación crónica, que se puede resolver con la curación completa o con una cicatrización amplia.

MORFOLOGÍA

En ocasiones, una respuesta cicatricial exuberante es la causa principal de la disfunción. Por ejemplo, los huevos de esquistosoma causan fibrosis «en chimenea» del hígado o fibrosis de la pared vesical (fig. 8-12). *M. tuberculosis* provoca pericarditis fibrosa constrictiva. La infección crónica por el VHB puede dar lugar a una cirrosis hepática, en la que los tabiques fibrosos densos rodean los nódulos de regeneración de los hepatocitos.

Los patrones de reacciones tisulares que acabamos de describir sirven de orientación útil a la hora de analizar las características microscópicas de los procesos infecciosos, pero, en la práctica, cabe recordar que, a menudo, se producen varios tipos de reacciones al mismo tiempo en el huésped. Por ejemplo, el pulmón de un paciente con sida puede estar infectado por CMV, que causa cambios citolíticos y, al mismo tiempo, por *Pneumocystis*, que provoca inflamación intersticial. También pueden verse patrones similares de inflamación en las respuestas tisulares a los agentes físicos o químicos y en afecciones inflamatorias de causa desconocida (v. capítulo 2). Por último, la ausencia de la respuesta inflamatoria en las personas con compromiso inmunario elimina algunas de las pistas histológicas sobre el posible origen de los microorganismos infectantes.

Infecciones en personas con inmunodeficiencias

En caso de defectos hereditarios o adquiridos de la inmunidad (v. capítulo 4), a menudo se deteriora solo una parte del sistema inmunario, lo que hace que las personas afectadas sean sensibles a tipos concretos de infecciones. Los pacientes con carencias de anticuerpos, como en la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, contraen infecciones bacterianas graves por bacterias extracelulares y algunas infecciones víricas (rotavirus y enterovirus), mientras que los pacientes con defectos de linfocitos T son sensibles a infecciones con patógenos intracelulares, principalmente virus y algunos parásitos. Los sujetos con carencias de los componentes iniciales de la cascada del complemento son particularmente sensibles a infecciones por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, mientras que las carencias de los componentes tardíos de la cascada se asocian a infecciones por *Neisseria*. Las carencias funcionales de neutrófilos provocan un aumento de infecciones por *S. aureus*, algunas bacterias gramnegativas y hongos. Las personas que tienen carencias hereditarias de mediadores de la inmunidad innata y adaptativa

a veces muestran una susceptibilidad selectiva muy intensa frente a tipos concretos de infecciones. Esos patrones demuestran la función esencial de algunas moléculas concretas como mediadores de la inmunidad protectora ante microorganismos específicos. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones de las moléculas de señalización distales de varios TLR son propensos a presentar enfermedades por bacterias piógenas, en particular por *S. pneumoniae*. El deterioro de la respuesta de TLR3 se asocia a encefalitis por VHS en la infancia. Los defectos hereditarios de la inmunidad mediada por IL-17 (como mutaciones de STAT3, un factor de transcripción necesario para la producción de linfocitos T_H17) se asocian a candidiasis mucocutánea crónica.

Las inmunodeficiencias adquiridas tienen distintas causas, siendo la más importante la infección por el VIH, que causa el sida (v. capítulo 4). El VIH infecta y mata a linfocitos T CD4+ colaboradores, lo que provoca una inmunodepresión intensa con aparición de muchas infecciones. Otras causas de inmunodeficiencia son la presencia de procesos infiltrantes que suprimen la función de la médula ósea (p. ej., leucemia), la administración de fármacos inmunosupresores (como los utilizados para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes) y el trasplante de células madre hematopoyéticas. Los trastornos de sistemas de órganos ajenos al sistema inmunario también pueden hacer que los pacientes sean más sensibles a la enfermedad debida a microorganismos específicos. Las personas con fibrosis quística normalmente desarrollan infecciones respiratorias causadas por *P. aeruginosa*. La ausencia de la función esplénica en personas con drepanocitosis las hace sensibles a la infección por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*. Las quemaduras destruyen la piel, con lo que eliminan esta barrera para los microbios y permiten la infección por patógenos como *P. aeruginosa*. Por último, la desnutrición altera las defensas inmunitarias.

MORFOLOGÍA

Los pacientes con defectos de anticuerpos, complemento o neutrófilos pueden adquirir infecciones bacterianas locales graves que no dan lugar a infiltrados neutrófilos importantes. En estos casos, la identidad del microorganismo causante solo puede deducirse por el cultivo o por su aparición con tinciones especiales. Aunque pueden quedar muchos restos de los efectos citopáticos víricos (p. ej., fusión celular o inclusiones) (v. fig. 8-1), las infecciones víricas de huéspedes inmunodeprimidos no siempre activan la respuesta inflamatoria mononucleada que cabría esperar. En los pacientes con sida que no tienen linfocitos T colaboradores y que, por tanto, no pueden organizar las respuestas celulares normales, los microorganismos no provocan la inflamación granulomatosa (p. ej., complejo *M. avium*) como harían en otras personas (fig. 8-13).

RESUMEN

Patrones de respuesta del huésped a los microbios

- En las personas normales (inmunocompetentes), los patrones de respuesta del huésped son bastante típicos de cada clase de microbios y a partir de ellos se puede deducir el posible microorganismo causante.
 - La inflamación supurada con neutrófilos abundantes es típica de infecciones con bacterias de todo tipo (bacterias «piógenas») y algunos hongos.
 - Los infiltrados de células mononucleadas son frecuentes en muchas infecciones crónicas y en algunas víricas agudas.

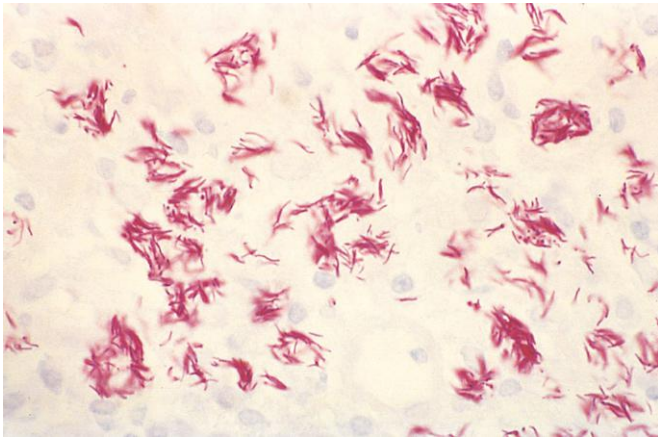


Figura 8-13 La respuesta granulomatosa del huésped no se produce en ausencia de una inmunidad mediada por linfocitos T adecuada. Infección por *Mycobacterium avium* en un paciente con sida, que muestra la infección intracelular masiva de macrófagos por microorganismos ácido-alcohol resistentes (filamentos rosas en la tinción ácido-alcohol resistente). Las bacterias intracelulares persisten e incluso proliferan dentro de los macrófagos, ya que no existen los linfocitos T adecuados que organicen la respuesta granulomatosa.

- La inflamación granulomatosa es característica de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y algunos hongos.
- Las lesiones citopáticas y proliferativas se deben a algunos virus.
- La inflamación crónica y la cicatrización representan la vía final común de muchas infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguzzi A: Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev* 89:1105, 2009.
- Coburn B, Sekirov I, Finlay BB: Type III secretion systems and disease. *Clin Microbiol Rev* 20:535, 2007.
- Diacovich L, Gorvel JP: Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. *Nat Rev Microbiol* 8:117, 2010.
- Haldar K, Murphy SC, Milner DA, Taylor TE: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. *Annu Rev Pathol* 2:217, 2007.
- Irie RL: *Diagnostic Pathology of Infectious Disease*, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010.
- Irie Y, Parsek MR: Quorum sensing and microbial biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol* 322:67, 2008.
- Lemichiez E, Lecuit M, Nassif X, Bourdoulous S: Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. *Nat Rev Microbiol* 8:93, 2010.
- Lin PL, Flynn JL: Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 185:15, 2010.
- Mims CA: *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 5th ed. San Diego, Academic Press, 2001.
- O'Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al: *Pathology of Infectious Diseases*, Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997.
- Palmer GH, Brayton KA: Gene conversion is a convergent strategy for pathogen antigenic variation. *Trends Parasitol* 23:408, 2007.
- Peleg AY, Hooper DC: Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 362:1804, 2010.
- Schmidt AC: Response to Dengue fever—the good, the bad and the ugly? *N Engl J Med* 363:484, 2010.
- Segal BH: Aspergillosis. *N Engl J Med* 360:1870, 2009.
- Speck SH, Ganem D: Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. *Cell Host Microbe* 8:100, 2010.
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 362:1708, 2010.
- Young JA, Collier RJ: Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. *Annu Rev Biochem* 76:243, 2007.

Vasos sanguíneos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Estructura y función de los vasos sanguíneos	327
Organización vascular	328
Células endoteliales	329
Células musculares lisas vasculares	330
Anomalías congénitas	330
Regulación de la presión arterial	330
Enfermedad vascular hipertensiva	332
Epidemiología de la hipertensión	332
Respuesta de la pared vascular a la lesión	334
Engrosamiento de la íntima: respuesta estereotipada a la lesión vascular	334
Arterioesclerosis	335
Ateroesclerosis	335

Epidemiología de la aterosclerosis	335
Consecuencias clínicas de la enfermedad aterosclerótica	342
Aneurismas y disecciones	344
Aneurisma aórtico abdominal	345
Aneurisma aórtico torácico	346
Disección aórtica	346
Vasculitis	348
Vasculitis no infecciosa	348
Vasculitis infecciosa	355
Trastornos por hiperreactividad de los vasos sanguíneos	355
Fenómeno de Raynaud	355
Vasoespasma de los vasos miocárdicos	355
Venas y vasos linfáticos	356

Venas varicosas de las extremidades	356
Tromboflebitis y flebotrombosis	356
Síndromes de las venas cavas superior e inferior	356
Linfangitis y linfodema	356
Tumores	357
Tumores y afecciones de tipo tumoral benignos	357
Tumores de malignidad intermedia (límite)	359
Tumores malignos	361
Patología de la intervención vascular	362
Implantación de prótesis endovasculares	362
Sustitución vascular	363

Las enfermedades vasculares son responsables de algunas de las dolencias más frecuentes y mortales que afectan a la humanidad, por lo que tienen una gran importancia en medicina. De ellas las de mayor trascendencia clínica se deben a lesiones arteriales, si bien los trastornos venosos también causan estragos. La enfermedad vascular se desarrolla por dos mecanismos principales:

- *Estenosis u obstrucción completa* de la luz del vaso, que se produce de forma progresiva (p. ej., por aterosclerosis) o aguda (p. ej., por trombosis o embolia)
- *Debilitamiento* de las paredes del vaso, que provocan su dilatación y/o rotura

A continuación se incluye una perspectiva general de la estructura y la función de las estructuras vasculares, como base para la comprensión de las enfermedades de los vasos sanguíneos que se comentan más adelante en este capítulo.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

En esencia, todos los vasos sanguíneos consisten en un tubo cuya luz está revestida de células endoteliales rodeadas por cantidades variables de células musculares lisas y matriz extracelular (MEC). Sin embargo, la estructura de cada uno de esos componentes varía en zonas diferentes de la vasculatura, de acuerdo con sus necesidades funcionales (fig. 9-1). Para acomodarse al flujo pulsátil y a las presiones arteriales más altas, las paredes arteriales son más gruesas que las venas y están revestidas de capas de refuerzo constituidas por células

musculares lisas. Cuando las arterias se van reduciendo para formar arteriolas, la relación entre el grosor de la pared y el diámetro de la luz aumenta, lo que permite una regulación más precisa de las presiones intravasculares. Por otro lado, las venas son vasos distensibles de paredes finas con capacitancia alta. De acuerdo con sus especializaciones, algunas lesiones patológicas suelen afectar a determinados tipos de vasos; por ejemplo, la aterosclerosis principalmente se produce en las arterias musculares de mayor tamaño, mientras que la hipertensión afecta a las arteriolas pequeñas y algunas formas específicas de vasculitis solo dañan selectivamente vasos de un determinado calibre.

Las paredes de un vaso se organizan en tres capas concéntricas: *íntima*, *media* y *adventicia* (v. fig. 9-1). Esas capas se encuentran en todos los vasos, aunque son más evidentes en los de mayor tamaño, en particular en las arterias. La íntima consiste en una monocapa de células endoteliales sobre una membrana basal con una MEC subyacente mínima y separada de la capa media por una membrana elástica densa denominada *lámina elástica interna*. La capa media está formada predominantemente por células musculares lisas y MEC, rodeadas por tejido conjuntivo laxo, fibras nerviosas y vasos más pequeños de la adventicia. En algunas arterias existe una *lámina elástica externa*, que define la transición entre la media y la adventicia. La difusión de oxígeno y nutrientes desde la luz es la adecuada para mantener los vasos de pared fina y las células musculares lisas más internas de todos los vasos, pero en los vasos de tamaño grande y mediano existen unas arteriolas pequeñas dentro de la adventicia (conocidas como vasos vasculares o *vasa vasorum*, literalmente, «vasos de los vasos»), que irrigan la mitad o los dos tercios exteriores de la capa media.

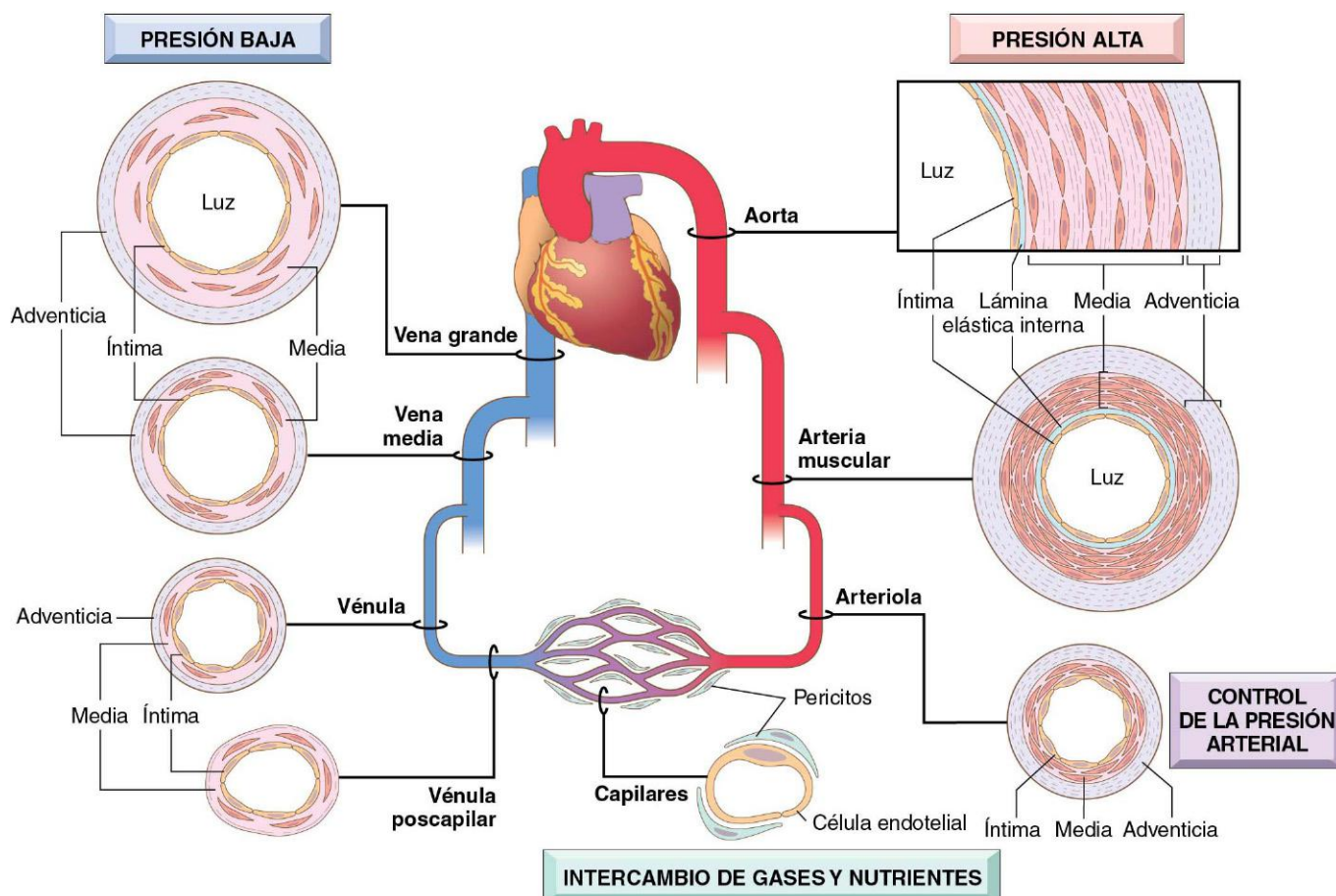


Figura 9-1 Especializaciones de la vascularización regional. Aunque todos los vasos comparten los mismos componentes generales, el grosor y la composición de cada capa son distintos, en función de las fuerzas hemodinámicas y de las necesidades de los tejidos.

Organización vascular

Las *arterias* se diferencian en tres tipos, en función de su tamaño y estructura:

- **Arterias elásticas grandes** (p. ej., aorta, vasos del cayado aórtico o arterias ilíacas o pulmonares). En esos vasos, las fibras elásticas alternan con las células musculares lisas a través de la media, que se expande durante la sístole (durante la cual almacena parte de la energía de cada contracción cardíaca) y se retrae durante la diástole para impulsar la sangre distalmente. Con la edad, se pierde la elasticidad, de forma que los vasos se convierten en «tubos rígidos» que transmiten presiones arteriales altas hacia los órganos distales o hacia conductos dilatados y tortuosos (*ectásicos*), propensos a la rotura.
- **Arterias musculares de tamaño medio** (p. ej., arterias coronarias y renales). En este caso, la media principalmente está formada por células musculares lisas, y la elastina solo está presente en las láminas elásticas interna y externa. Las células musculares lisas de la capa media se organizan en un patrón circular o en espiral alrededor de la luz, y el flujo sanguíneo regional está regulado por la contracción (*vasoconstricción*) y relajación (*vasodilatación*) de las células musculares lisas, controladas por el sistema nervioso autónomo y factores metabólicos locales (p. ej., acidosis).
- **Arterias pequeñas** (diámetro de 2 mm o menor) y **arteriolas** (20 a 100 μm de diámetro) que se encuentran dentro del tejido conjuntivo de los órganos. La capa media en esos vasos está formada, sobre todo, por células musculares lisas. Las *arteriolas* son las

responsables de la regulación de la resistencia al flujo sanguíneo. A medida que las presiones van descendiendo durante el paso a través de las arteriolas, la *velocidad del flujo sanguíneo se reduce enormemente y el flujo se convierte en constante, no pulsátil*. Como la resistencia al flujo de un líquido es inversamente proporcional a la cuarta potencia de su diámetro (es decir, la resistencia aumenta 16 veces cuando el diámetro se reduce a la mitad), los pequeños cambios en el tamaño de la luz arteriolar tendrán un efecto muy importante en la presión arterial.

Los *capilares* tienen un diámetro de luz que se aproxima al tamaño de los eritrocitos (7-8 μm). Esos vasos están revestidos de células endoteliales y rodeados parcialmente por unas células parecidas a las musculares lisas, los *pericitos*. En conjunto, los lechos capilares tienen una superficie transversal total muy grande y una velocidad lenta del flujo sanguíneo. Con sus paredes finas y su flujo lento, los capilares son muy adecuados para el intercambio rápido de sustancias susceptibles de difundir entre la sangre y el tejido. La red capilar de la mayoría de los tejidos tiene que ser necesariamente muy rica, porque la difusión de oxígeno y nutrientes no es eficiente por encima de 100 μm . Los tejidos metabólicamente activos (p. ej., corazón) tienen la máxima densidad capilar.

Las *venas* reciben la sangre de los lechos capilares en forma de vénulas poscapilares que se anastomosan para formar vénulas colectoras y venas cada vez más grandes. La extravasación vascular (edema) y la migración leucocítica características de la inflamación tienen lugar en las vénulas poscapilares (v. capítulo 2).

En comparación con las arterias del mismo nivel de ramificación, las venas tienen diámetros mayores, luces más grandes y paredes más finas, con capas no tan bien diferenciadas, características todas ellas derivadas de la adaptación a las bajas presiones existentes en el lado venoso de la circulación (v. fig. 9-1). Por tanto, *las venas son más propensas a la dilatación, a la compresión externa y a la penetración por tumores o procesos inflamatorios*. En las venas en las que el flujo sanguíneo debe luchar contra la gravedad (p. ej., las de las extremidades inferiores), unas válvulas impiden el flujo retrógrado. En conjunto, el sistema venoso presenta una capacitancia muy alta y, en circunstancias normales, contiene aproximadamente dos tercios de la sangre.

Los *vasos linfáticos* son canales de paredes finas revestidas de endotelio que drenan el líquido (linfa) desde el intersticio tisular, el cual vuelve, finalmente, hacia la sangre a través del conducto torácico. La linfa también contiene células inflamatorias mononucleadas y varias proteínas. Al llevar el líquido intersticial hacia los ganglios linfáticos, los vasos linfáticos mantienen una vigilancia permanente de las infecciones en los tejidos periféricos. *Esos canales también pueden diseminar enfermedades al transportar microbios o células tumorales hacia lugares distantes*.

Células endoteliales

El endotelio es una lámina continua de células que revisten todo el árbol vascular y regula muchos aspectos de la función de la sangre y de los vasos sanguíneos (tabla 9-1). Las células endoteliales en reposo mantienen una interfase sangre-tejido no trombógena (v. capítulo 3), modulan la inflamación (v. capítulo 2) e intervienen en el crecimiento de otros tipos de células, en particular en el de las musculares lisas. Las células endoteliales influyen en la reactividad vascular de las células musculares lisas subyacentes al producir factores tanto relajantes (p. ej., óxido nítrico [NO]) como constrictores (p. ej., endotelina). En la

mayoría de las regiones, en condiciones normales, las uniones interendoteliales son impermeables, pero se abren bajo la influencia del estrés hemodinámico (p. ej., presión arterial alta) y/o agentes vasoactivos (p. ej., histamina en caso de inflamación), con lo que inundan los tejidos adyacentes con electrolitos y proteínas. La *transcitosis* vacuolar también permite el movimiento de grandes cantidades de solutos a través del endotelio intacto. Asimismo, las células endoteliales participan de forma activa en la salida de los leucocitos durante el reclutamiento de células inflamatorias (v. capítulo 2).

Aunque las células endoteliales comparten muchos atributos en todos los lugares de la vasculatura, también muestran variabilidad fenotípica en función de la localización anatómica y de la adaptación a las características del entorno. Por tanto, las poblaciones de células endoteliales de distintas partes de la vasculatura (p. ej., grandes vasos frente a capilares o arterias respecto a venas) cuentan con programas de transcripción y comportamientos diferentes. Las *fenestraciones* (agujeros) de las células endoteliales que revisten los cordones de hepatocitos o los glomérulos renales son especializaciones que facilitan la filtración. Por el contrario, las células endoteliales del sistema nervioso central, junto con los astrocitos, colaboran para generar una *barrera hematoencefálica* impermeable.

El mantenimiento de un recubrimiento «normal» de células endoteliales no trombógenas requiere la presencia de flujo laminar, ciertos factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]) y la firme adhesión a la membrana basal subyacente (fig. 9-2). Lógicamente, un traumatismo u otras lesiones que despojen a las paredes del vaso de las células endoteliales favorecen que aparezcan trombosis y vasoconstricción. No obstante, las células endoteliales también responden a varios estímulos fisiológicos y patológicos al modular sus funciones habituales (constitutivos) y expresar propiedades nuevas (inducibles), un proceso que se conoce como *activación endotelial*.

Los inductores de la activación endotelial son, entre otros, los productos bacterianos, las citocinas inflamatorias, el estrés hemodinámico y los productos lipídicos (relevantes para la

Tabla 9-1 Propiedades y funciones de las células endoteliales

Propiedad/función	Mediadores/productos
Mantenimiento de la barrera de la permeabilidad	
Elaboración de reguladores anticoagulantes, antitrombóticos o fibrinolíticos	Prostaciclina Trombomodulina Moléculas de tipo heparina Activador del plasminógeno
Elaboración de moléculas protrombóticas	Factor von Willebrand Factor tisular Inhibidor del activador del plasminógeno
Producción de matriz extracelular	Colágeno, proteoglicanos
Modulación del flujo sanguíneo y reactividad vascular	<i>Vasoconstrictores:</i> endotelina, ECA <i>Vasodilatadores:</i> NO, prostaciclina
Regulación de la inflamación y la inmunidad	IL-1, IL-6, quimiocinas Moléculas de adhesión: VCAM-1, ICAM, E-selectina, P-selectina Antígenos de histocompatibilidad
Regulación del crecimiento celular	<i>Estimuladores del crecimiento:</i> PDGF, CSF, FGF <i>Inhibidores del crecimiento:</i> heparina, TGF- β
Oxidación de LDL	

CSF, factor estimulador de colonias; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; ICAM, moléculas de adhesión intercelular; IL, interleucina; LDL, lipoproteínas de baja densidad; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF- β , factor transformador del crecimiento β ; VCAM, molécula de adhesión de células vasculares.

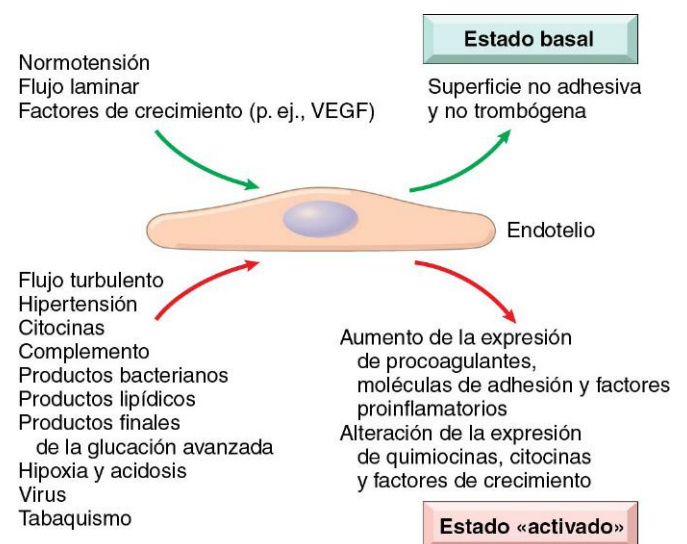


Figura 9-2 Estados basal y activado de las células endoteliales. Los valores normales de la presión arterial y del flujo laminar, así como las concentraciones estables del factor de crecimiento favorecen un estado basal de las células endoteliales que mantiene una superficie no trombótica y un tono adecuado del músculo liso de la pared vascular. Una lesión, o la exposición a ciertos mediadores, da lugar a la *activación endotelial*, un estado en el que las células endoteliales tienen superficies adhesivas procoagulantes y liberan factores que provocan la contracción del músculo liso o la proliferación celular y la síntesis de la matriz.

ateroesclerosis, que se describen más adelante), los productos finales de la glucación avanzada (importantes en la lesión vascular de la diabetes), virus, complemento y varias alteraciones metabólicas (p. ej., hipoxia) (v. fig. 9-2). Las células endoteliales activadas sufren cambios en su forma, expresan moléculas de adhesión y producen citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, factores procoagulantes y anticoagulantes, y otros productos con actividad biológica, todos ellos destinados, presumiblemente, a responder al estímulo original. Algunas de las respuestas que provocan son rápidas (se presentan en minutos), reversibles e independientes de la síntesis de proteína nueva (p. ej., contracción endotelial inducida por histamina), mientras que otras implican alteraciones en la expresión de genes y proteínas y pueden tardar días en desarrollarse o desaparecer. La exposición de las células endoteliales a los inductores de la activación en grandes cantidades o durante períodos de tiempo prolongados puede dar lugar a la *disfunción endotelial*, caracterizada por el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio, estados de hipercoagulabilidad y aumento de la producción de radicales libres de oxígeno. El endotelio disfuncional puede iniciar la trombosis, favorecer la aterosclerosis o contribuir a la formación de las lesiones vasculares de la hipertensión y la diabetes.

Células musculares lisas vasculares

Las células musculares lisas participan en la reparación vascular habitual y en procesos patológicos como la aterosclerosis. Cuando son estimuladas por varios factores, las células musculares lisas pueden proliferar, activar la síntesis de colágeno de la MEC, favorecer la producción de elastina y proteoglicanos, y elaborar factores de crecimiento y citocinas. Asimismo, median en la vasoconstricción o la vasodilatación que tienen lugar en respuesta a estímulos fisiológicos o farmacológicos.

Las actividades migratorias y proliferativas de las células musculares lisas están reguladas por muchos factores. Entre ellos, los profactores de crecimiento más importantes son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), la endotelina, la trombina, los factores de crecimiento fibroblásticos y algunos mediadores de la inflamación, como el interferón γ (IFN- γ) y la interleucina 1 (IL-1). Los factores que mantienen las células musculares lisas en un estado quiescente son el heparano sulfato, el NO y el factor transformador del crecimiento α (TGF- α).

RESUMEN

Estructura y función de los vasos

- Todos los vasos están revestidos de endotelio. Aunque todas las células endoteliales comparten ciertas propiedades homeostáticas, las situadas en determinados lechos vasculares tienen características especiales que dan lugar a ciertas funciones específicas de esos tejidos (p. ej., células endoteliales fenestradas en los glomérulos renales).
- El contenido relativo de células musculares lisas y matriz en las paredes de un vaso (p. ej., en arterias, venas o capilares) varía en función de las demandas hemodinámicas (p. ej., presión o pulsatilidad) y las necesidades funcionales.
- La función de las células endoteliales está estrechamente regulada tanto en estado basal como con la actividad. Varios estímulos fisiológicos y fisiopatológicos inducen la activación y la disfunción del endotelio, lo que, a su vez, altera el fenotipo de las células endoteliales (p. ej., procoagulante frente a anticoagulante, proinflamatorio frente a antiinflamatorio, no adhesivo frente a adhesivo).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Si bien provocan síntomas solo en algunos casos, las variantes anatómicas menos frecuentes del aporte vascular pueden causar complicaciones durante la cirugía, por ejemplo al lesionar un vaso situado en una localización inesperada. Los cirujanos cardíacos, así como los cirujanos y los cardiólogos intervencionistas también deben estar familiarizados con las variantes de las arterias coronarias. Entre otras anomalías vasculares congénitas, hay tres que merecen una mención especial:

- Los *aneurismas saculares* son excrescencias arteriales de paredes finas que se producen en los vasos cerebrales, clásicamente en los puntos de ramificación que rodean el polígono de Willis. Se forman en los puntos de adelgazamiento congénito de la capa media arterial y pueden romperse espontáneamente, con lo que se produciría una hemorragia intracerebral mortal (v. capítulo 22).
- Las *fístulas arteriovenosas (AV)* son conexiones anómalas entre las arterias y las venas sin un lecho capilar interpuesto. Con frecuencia se deben a defectos del desarrollo, pero también pueden ser consecuencia de la rotura de aneurismas arteriales en las venas adyacentes, de lesiones penetrantes que perforan las arterias y las venas o de necrosis inflamatorias de los vasos adyacentes. Igualmente, las fístulas AV se crean quirúrgicamente para proporcionar el acceso vascular para la hemodiálisis. Las que son extensas pueden causar una insuficiencia cardíaca de alto gasto al derivar grandes volúmenes de sangre desde la circulación arterial a la venosa.
- La *displasia fibromuscular* es un engrosamiento irregular focal de las paredes de las arterias musculares de tamaño pequeño y grande debido a combinaciones de hiperplasia y fibrosis en las capas media e íntima. Se puede manifestar a cualquier edad, pero es más frecuente en mujeres jóvenes. El engrosamiento focal de la pared provoca la estenosis de la luz o puede asociarse a un espasmo anómalo del vaso que reduce el flujo vascular. En las arterias renales puede provocar hipertensión renovascular. Es posible que la capa media también esté adelgazada entre los segmentos focales de la pared arterial y, en consecuencia, se desarrollen excrescencias vasculares en esas porciones del vaso, que, en ocasiones, llegan a romperse.

REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Para evitar resultados negativos, las presiones arteriales sistémica y local deben mantenerse dentro de un intervalo estrecho. Una presión arterial baja (*hipotensión*) da lugar a una perfusión inadecuada de los órganos, disfunción orgánica y, en ocasiones, muerte tisular. Por el contrario, la presión arterial alta (*hipertensión*) causa daños en los vasos y en los órganos diana, y es uno de los mayores factores de riesgo de aterosclerosis (v. más adelante).

La presión arterial es el resultado de la acción del *gasto cardíaco* y de la *resistencia vascular periférica*. Ambos factores dependen de múltiples factores genéticos y ambientales (fig. 9-3). La integración de las distintas aferencias garantiza la perfusión sistémica adecuada, a pesar de las diferencias en la demanda regional.

- El *gasto cardíaco* depende del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca. El factor determinante más importante del volumen sistólico es la presión de llenado, regulada mediante la homeostasis del sodio y su efecto en la volemia. La frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica (un segundo factor que afecta al volumen sistólico) están controladas por los sistemas α - y β -adrenérgicos (además de por sus efectos sobre el tono vascular).

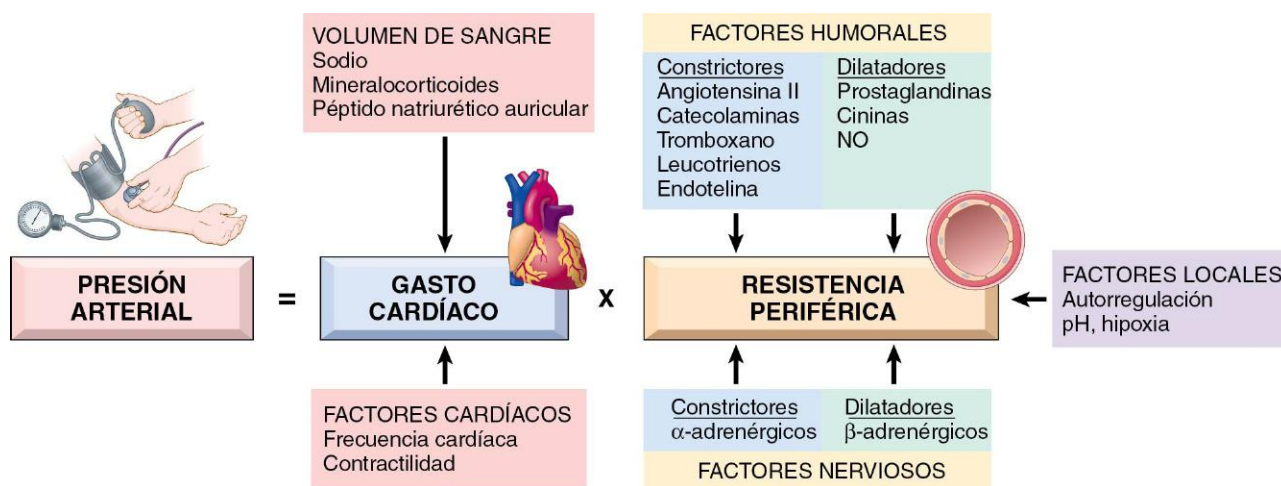


Figura 9-3 Regulación de la presión arterial.

- La resistencia periférica está regulada predominantemente en las arteriolas por aferencias neurales y hormonales. El tono vascular refleja el equilibrio entre los factores vasoconstrictores (p. ej., angiotensina II, catecolaminas y endotelina) y vasodilatadores (p. ej., cininas, prostaglandinas y NO). Los vasos de resistencia también cuentan con *autorregulación*, una propiedad por la cual el aumento del flujo sanguíneo induce vasoconstricción para proteger los tejidos frente a la hiperperfusión. Por último, el pH y la hipoxia de los tejidos regulan el ajuste fino para acomodar la presión arterial a las demandas del metabolismo.

Los factores liberados desde los riñones, las glándulas suprarrenales y el miocardio interactúan para influir en el tono vascular y regular la volemia a través del ajuste del balance de sodio (fig. 9-4). Los riñones filtran 170 l de plasma, que contienen 23 moles de sal al día; es decir, con una dieta normal de 100 mEq de sodio, es necesario reabsorber el 99,5% de la sal filtrada para mantener las concentraciones corporales totales de sodio. Aproximadamente el 98% del sodio filtrado se reabsorbe a través de varios transportadores constitutivamente activos. La recuperación del 2% del sodio restante tiene lugar por la vía del canal de sodio epitelial (ENaC), que está estrictamente regulado por el sistema renina-angiotensina. Es la vía que determina el balance neto de sodio.

Los riñones influyen en la resistencia periférica, así como en la excreción y retención de sodio, principalmente a través del sistema renina-angiotensina. Los riñones y el corazón contienen células que detectan las modificaciones de la presión arterial o la volemia y, como respuesta, liberan varios reguladores importantes que actúan de forma coordinada para mantener la presión arterial normal:

- La *renina* es una enzima proteolítica producida por las células yuxtaglomerulares renales, las células mioepiteliales que rodean las arteriolas aferentes glomerulares. La renina se libera en respuesta a una presión arterial baja en las arteriolas aferentes, a concentraciones altas de catecolaminas circulantes o a un nivel bajo de sodio en los túbulos contorneados distales renales. Esta última circunstancia se presenta cuando la *filtración glomerular* disminuye (p. ej., cuando el gasto cardíaco es bajo), lo que provoca el aumento de la reabsorción de sodio por los túbulos proximales y concentraciones más bajas de sodio distalmente.
- La renina escinde el *angiotensinógeno plasmático* a *angiotensina I*, que a su vez se convierte en *angiotensina II* mediante la enzima conversora de la angiotensina (ECA) en la periferia.

La angiotensina II eleva la presión arterial al: 1) inducir la contracción de la célula muscular lisa vascular; 2) estimular la secreción de aldosterona desde la glándula suprarrenal, y 3) aumentar la reabsorción tubular de sodio.

- El riñón también produce varias sustancias relajantes vasculares (incluidas las prostaglandinas y el NO) que, presumiblemente, contrarrestarían los efectos vasopresores de la angiotensina.
- La *aldosterona suprarrenal* aumenta la presión arterial mediante su efecto en la volemia. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio (y, por tanto, de agua) en el túbulo contorneado distal, a la vez que regula la excreción de potasio en la orina.
- Los *péptidos natriuréticos miocárdicos* se liberan del miocardio auricular y ventricular en respuesta a la expansión de volumen, e inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos renales distales, lo que provoca la excreción de sodio y diuresis. También pueden dar lugar a vasodilatación sistémica.

RESUMEN

Regulación de la presión arterial

- La presión arterial está determinada por la resistencia vascular y el gasto cardíaco.
- La resistencia vascular es regulada en las arteriolas y depende de aferencias neurales y hormonales.
- El gasto cardíaco está determinado por la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, que, a su vez, depende en gran medida de la volemia. Esta, por su parte, está regulada principalmente por la excreción y la reabsorción renal de sodio.
- La renina, uno de los reguladores principales de la presión arterial, se segrega desde el riñón en respuesta al descenso de la presión arterial en las arteriolas aferentes. A su vez, la renina escinde el angiotensinógeno a angiotensina I, cuyo catabolismo periférico posterior produce angiotensina II que, por su parte, regula la presión arterial al aumentar el tono de la célula muscular lisa vascular, la secreción suprarrenal de aldosterona y, por tanto, la reabsorción renal de sodio.

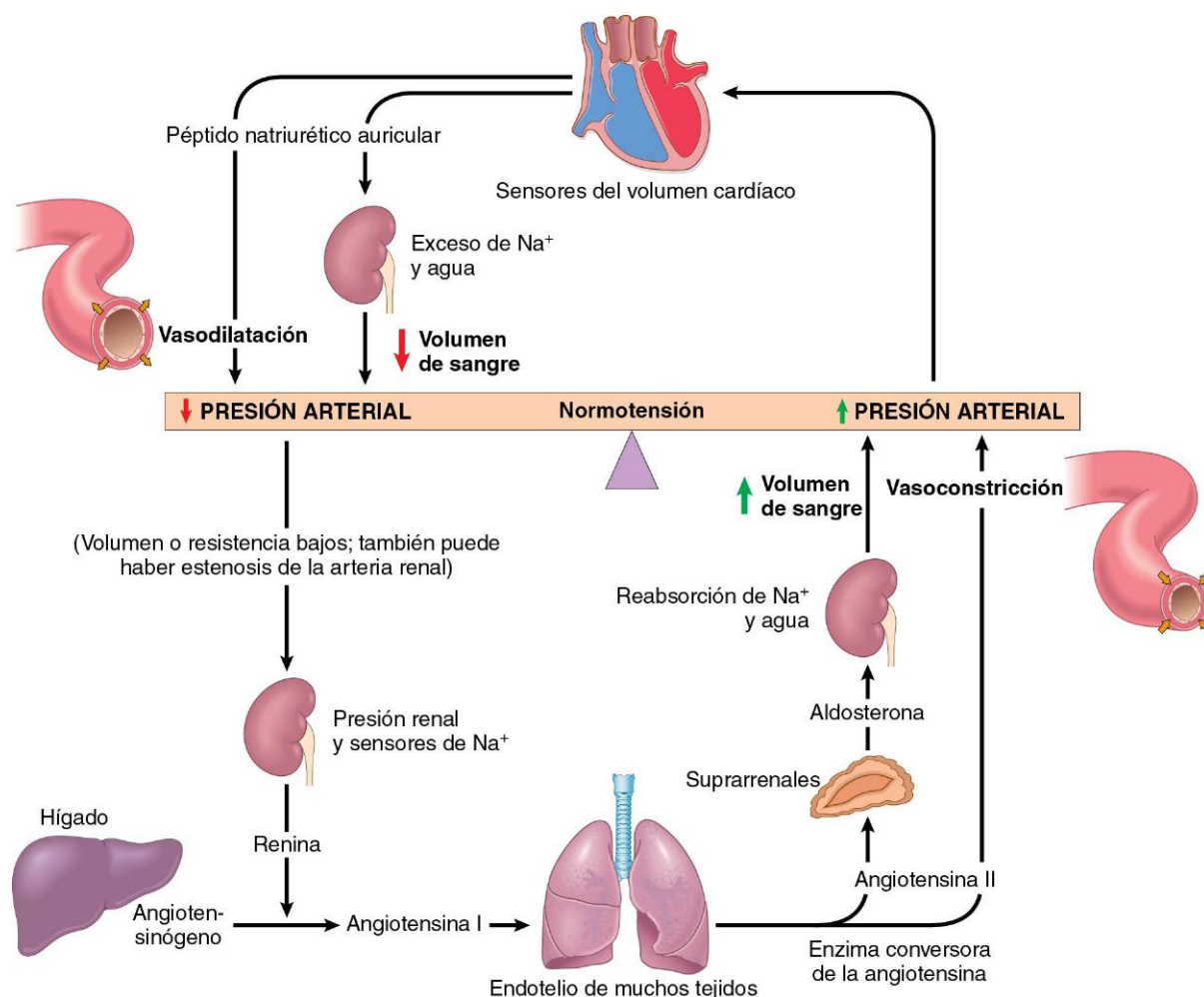


Figura 9-4 Interrelación entre renina, angiotensina, aldosterona y péptido natriurético auricular en la regulación de la presión arterial (v. texto).

ENFERMEDAD VASCULAR HIPERTENSIVA

La hipertensión es un grave problema de salud en países desarrollados. Aunque en ocasiones se presenta de una forma aguda y agresiva, con mucha mayor frecuencia la hipertensión arterial es una dolencia asintomática durante muchos años. Esta afección insidiosa también se conoce como hipertensión benigna, aunque, de hecho, dista mucho de ser inocua. Además de aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria aterosclerótica, la hipertensión puede provocar hipertrofia e insuficiencia cardíacas (*cardiopatía hipertensiva*), disección aórtica, demencia multiinfarto e insuficiencia renal. Aunque se comprenden bien las vías moleculares de la regulación de la presión arterial, aún se desconocen los mecanismos que provocan hipertensión en la inmensa mayoría de las personas afectadas. La teoría propuesta es que la «hipertensión esencial» propiamente dicha es consecuencia de la interrelación de polimorfismos genéticos (que, por separado, no tendrían consecuencias) y factores ambientales, que, juntos, propician un aumento de la volemia o de la resistencia periférica.

Epidemiología de la hipertensión

Al igual que la talla y el peso, la presión arterial es una variable continua; los efectos nocivos aumentan (de manera continuada) a medida que lo hace la presión, sin que pueda definirse

un umbral razonablemente fijo que prediga quiénes sufrirán sus efectos patológicos. Sin embargo, las presiones diastólicas mantenidas por encima de 90 mmHg o las presiones sistólicas mantenidas mayores de 140 mmHg se asocian a un aumento del riesgo de aterosclerosis, por lo que esos valores se utilizan como puntos de corte para el diagnóstico de la hipertensión en la práctica clínica. Siguiendo estos criterios, cerca del 25% de las personas de la población general son hipertensas. No obstante, como se ha comentado, dichos valores son arbitrarios en cierto modo y podrían aplicarse umbrales más bajos en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares (p. ej., diabetes). La prevalencia de los efectos patológicos de la presión arterial alta aumenta con la edad y también es mayor en afroamericanos. Sin el tratamiento adecuado, el 50% de los pacientes hipertensos fallecerán por una cardiopatía isquémica (CPI) o insuficiencia cardíaca congestiva, y otro tercio sucumbirá por un accidente cerebrovascular. La reducción de la presión arterial disminuye drásticamente la incidencia y las secuelas clínicas (incluida la muerte) de todas las enfermedades relacionadas con la hipertensión. De hecho, la detección y el tratamiento de la hipertensión asintomática constituyen uno de los pocos casos en los que la «medicina preventiva» ha logrado demostrar un importante beneficio en la salud.

Un reducido porcentaje de pacientes hipertensos (aproximadamente el 5%) se presenta con un aumento rápido de la presión arterial que, sin tratamiento, provoca la muerte en 1 o 2 años. En general, esta *hipertensión maligna* es grave (es decir, se asocia a

presiones sistólicas superiores a 200 mmHg o presiones diastólicas por encima de 120 mmHg) y se relaciona con insuficiencia renal y hemorragias retinianas, con o sin edema de papila. Puede aparecer *de novo*, aunque normalmente se superpone a una hipertensión benigna preexistente.

PATOGENIA

En la **tabla 9-2** se mencionan las principales causas de hipertensión, pero **la mayoría de los casos (95%) son idiopáticos (hipertensión esencial)**. Esta forma es compatible con una vida larga, a menos que se presente un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular u otra complicación. La mayor parte de los casos restantes (**hipertensión secundaria**) se deben a una nefropatía primaria, a estenosis de la arteria renal (**hipertensión renovascular**) o a trastornos suprarrenales. Asimismo, varios trastornos monogénicos relativamente infrecuentes causan hipertensión (e hipotensión) al afectar a la reabsorción renal de sodio. Esos trastornos son:

- **Defectos genéticos en las enzimas que participan en el metabolismo de la aldosterona** (p. ej., aldosterona sintasa, 11 β -hidroxilasa o 17 α -hidroxilasa), al aumentar la secreción de aldosterona y la reabsorción de sal y agua, con la consecuente expansión del volumen plasmático

Tabla 9-2 Tipos y causas de la hipertensión (sistólica y diastólica)

Hipertensión esencial
Responsable del 90-95% de todos los casos
Hipertensión secundaria
Causa renal
Glomerulonefritis aguda
Nefropatía crónica
Enfermedad poliquística
Estenosis de la arteria renal
Vasculitis renal
Tumores productores de renina
Causa endocrina
Hiperfunción de la corteza suprarrenal (síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingestión de regaliz)
Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos [incluidos los debidos al embarazo y los anticonceptivos orales], simpaticomiméticos y alimentos que contienen tiramina, inhibidores de la monoaminoxidasa)
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipotiroidismo (mixedema)
Hipertiroidismo (tirotoxicosis)
Gestacional (preeclampsia)
Cardiovascular
Coartación de aorta
Panarteritis nudosa
Aumento del volumen intravascular
Aumento del gasto cardíaco
Rigidez de la aorta
Causa neurológica
Psicógena
Hipertensión intracraneal
Apnea del sueño
Estrés agudo, incluida la cirugía

- **Mutaciones de las proteínas que afectan a la reabsorción de sodio** (p. ej., en el síndrome de Liddle, en el que aumenta la reabsorción tubular distal de sodio inducida por la aldosterona, debido a mutaciones del ENaC)

Mecanismos de la hipertensión esencial

Aunque se desconocen los desencadenantes específicos, parece que tanto la alteración del manejo renal de sodio como el aumento de la resistencia vascular contribuyen a la hipertensión esencial.

- **La reducción de la excreción renal de sodio** en presencia de una presión arterial normal probablemente sea una de las características patógenas clave, y, de hecho, es un factor etiológico frecuente en la mayoría de las formas de hipertensión. El descenso de la excreción de sodio causa de forma inevitable un incremento del volumen de líquido, así como del gasto cardíaco, con lo que eleva la presión arterial (v. fig. 9-3). Esta presión arterial más alta hace que los riñones excreten más sodio, por lo que es preciso alcanzar un nuevo estado de equilibrio en la excreción del mismo, pero a expensas de la elevación de la presión arterial.
- **El aumento de la resistencia vascular puede deberse a la vasoconstricción o a cambios estructurales en las paredes del vaso.** No son necesariamente factores independientes, ya que la vasoconstricción crónica puede dar lugar al engrosamiento permanente de las paredes de los vasos afectados.
- Los **factores genéticos** son importantes para determinar la presión arterial, como se demuestra por el agrupamiento familiar de la hipertensión y por los estudios de gemelos monocigotos y dicigotos. Se ha relacionado la hipertensión con polimorfismos del angiotensinógeno y variantes del receptor de angiotensina II específicos, y los polimorfismos del sistema renina-angiotensina también pueden contribuir a las diferencias raciales que, según sabemos, afectan a la regulación de la presión arterial. Actualmente, se desconocen genes de susceptibilidad de la hipertensión esencial en poblaciones más amplias, pero probablemente incluyan algunos que dirigen el manejo renal de sodio, los factores hipertensores y el crecimiento de la célula muscular lisa.
- Los **factores ambientales**, como el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y el consumo de sal en grandes cantidades, modifican el efecto de los determinantes genéticos. Los datos que relacionan la ingesta de sodio en la dieta con la prevalencia de la hipertensión en diferentes poblaciones son particularmente importantes.

MORFOLOGÍA

La hipertensión no solo acelera la aterogenia, sino que también causa cambios degenerativos en las paredes de las arterias de tamaño grande y mediano que pueden desembocar en una disección aórtica o en una hemorragia cerebrovascular. Dos enfermedades de vasos sanguíneos pequeños están relacionadas con la hipertensión: la arteriolesclerosis hialina y la arteriolesclerosis hiperplásica (fig. 9-5).

La **arteriolesclerosis hialina** se asocia a hipertensión benigna. Se caracteriza por el marcado engrosamiento hialino rosa y homogéneo de las paredes arteriolas, con pérdida del detalle estructural subyacente y estenosis luminal (fig. 9-5, A). Las lesiones se deben a la extravasación de componentes del plasma a través de las células endoteliales lesionadas, que entran

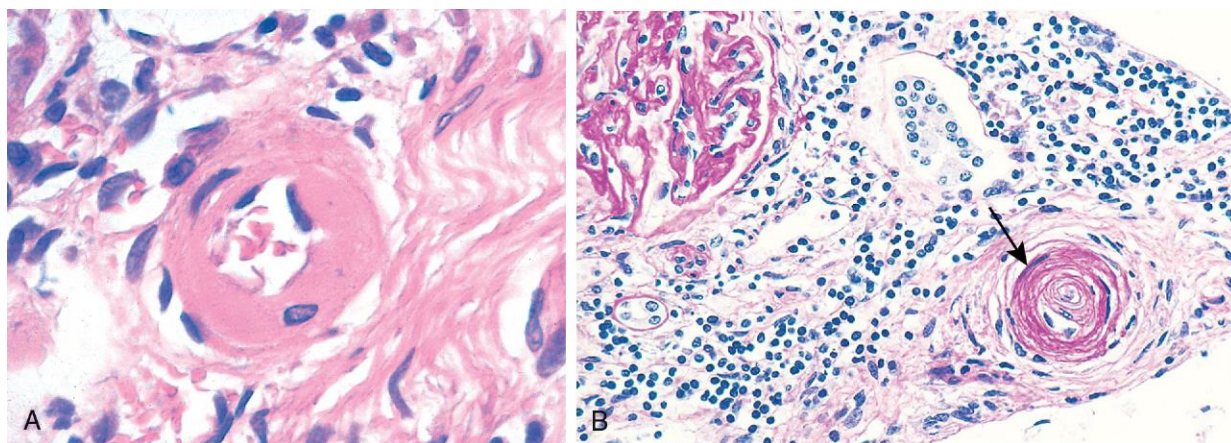


Figura 9-5 Enfermedad vascular hipertensiva. **A.** Arterioesclerosis hialina. La pared arteriolar está engrosada por el depósito de material proteináceo amorfo (hialinizado) y la luz está muy estenosada. **B.** Arterioesclerosis hiperplásica («en capas de cebolla») (flecha) que causa obliteración de la luz (tinción con ácido peryódico de Schiff).

(Por cortesía de Helmut Rennke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

en las paredes del vaso y aumentan la producción de la MEC por las células musculares lisas en respuesta al estrés hemodinámico crónico. En los riñones, la estenosis arteriolar causada por la arterioesclerosis hialina provoca compromiso vascular difuso y **nefroesclerosis** (cicatrización glomerular). Aunque los vasos de las personas de edad avanzada (normotensos o hipertensos) muestran los mismos cambios, la arterioesclerosis hialina es más generalizada y grave en pacientes con hipertensión. Las mismas lesiones también son frecuentes en la microangiopatía diabética, en la cual la etiología subyacente es la disfunción de las células endoteliales asociada a hiperglucemia.

La **arterioesclerosis hiperplásica** es más habitual en el contexto de hipertensión grave. Los vasos muestran engrosamiento laminado concéntrico, «en capas de cebolla», de las paredes arteriolas y estenosis de la luz (fig. 9-5, B). Las laminaciones se producen por la presencia de células musculares lisas y membrana basal reduplicada y engrosada. En la hipertensión maligna esos cambios se acompañan de depósitos fibrinoides y necrosis de la pared del vaso (**arteriolitis necrosante**), que son particularmente prominentes en el riñón.

RESUMEN

Hipertensión

- La hipertensión es un trastorno frecuente que afecta al 25% de la población y es un factor de riesgo mayor de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal.
- La hipertensión esencial representa el 95% de los casos y es un trastorno multifactorial complejo que depende de factores ambientales y de polimorfismos genéticos que pueden afectar a la reabsorción del sodio, a las vías de aldosterona y al sistema renina-angiotensina.
- En ocasiones, la hipertensión es secundaria a trastornos monogénicos, a nefropatías, o a enfermedades suprarrenales o de otros órganos endocrinos.

RESPUESTA DE LA PARED VASCULAR A LA LESIÓN

La lesión de la pared del vaso, en particular de las células endoteliales, está implicada en una amplia variedad de trastornos vasculares. Los estímulos nocivos de este tipo pueden ser bioquímicos, inmunitarios o hemodinámicos. Al ser los componentes celulares principales de las paredes del vaso sanguíneo, las células endoteliales y las musculares lisas tienen un papel central en la patología vascular. La función integrada de esas células resulta fundamental en la respuesta de la vasculatura a varios estímulos, la cual puede ser adaptativa o provocar lesiones patológicas. En consecuencia, la lesión o disfunción del endotelio (v. comentario anterior) contribuye a una serie de procesos patológicos, incluida la trombosis, la aterosclerosis y las lesiones vasculares de la hipertensión. La proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de la matriz ayudan a reparar un vaso dañado, pero también pueden provocar la oclusión de la luz.

Engrosamiento de la íntima: respuesta estereotipada a la lesión vascular

La *lesión vascular* que provoca la pérdida o disfunción de las células endoteliales *estimula el crecimiento de la célula muscular lisa y la síntesis de la matriz asociada*. La curación de los vasos lesionados implica la migración de las propias células musculares lisas o de sus precursores hacia la íntima. En este caso, esas células proliferan y sintetizan la MEC, del mismo modo en que los fibroblastos llenan una herida (fig. 9-6) formando una neoíntima, que, habitualmente, será cubierta por una capa intacta de células endoteliales. Esta respuesta de la neoíntima se produce ante cualquier forma de daño o disfunción vascular, como una infección, una inflamación, una lesión inmunitaria, un traumatismo físico (p. ej., por un catéter con balón o por la propia hipertensión) o la exposición a un tóxico (p. ej., lípidos oxidados o humo de los cigarrillos). *En consecuencia, el engrosamiento de la íntima es una respuesta estereotipada de la pared del vaso ante cualquier lesión.*

Habría que decir que el fenotipo de las células musculares lisas de la neoíntima es distinto del detectado en las de la capa media, ya que las primeras carecen de la capacidad de contraerse

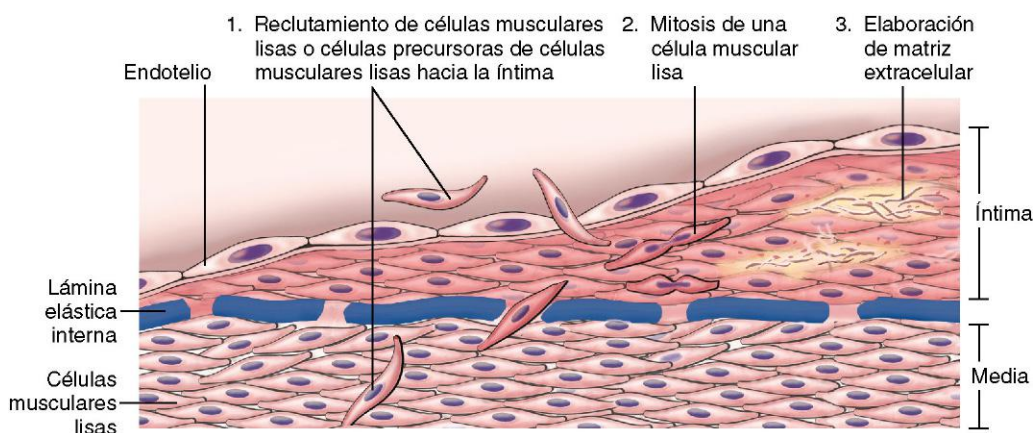


Figura 9-6 Respuesta estereotipada a una lesión vascular. Esquema del engrosamiento de la íntima, en el que se resalta la migración de la célula muscular lisa de la íntima y la proliferación asociada a la síntesis de la matriz extracelular. Las células musculares lisas de la íntima pueden derivar de la capa media subyacente o reclutarse de los precursores circulantes; se representan en un color diferente que las células musculares lisas de la capa media, para resaltar su fenotipo diferenciado.

que sí presentan las segundas y, por el contrario, pueden dividirse y tienen una capacidad de síntesis considerablemente mayor que sus homólogas de la capa media. Aunque se pensaba que las células de la neoíntima derivaban de células musculares lisas de la media indiferenciadas, cada vez hay más datos que indican que al menos un subgrupo deriva de células precursoras circulantes. Las actividades migratorias, proliferativas y de síntesis de las células musculares lisas de la íntima están reguladas por factores de crecimiento y citocinas producidos por las plaquetas, células endoteliales y macrófagos, así como por factores de coagulación activados y factores del complemento (como se ha descrito anteriormente).

Al restaurar o normalizar la capa de células endoteliales, las células musculares lisas de la íntima pueden volver a un estado no proliferativo, pero no antes de que la respuesta de cicatrización produzca el engrosamiento irreversible de la íntima, el cual puede aumentar cuando las agresiones son persistentes o de repetición, llegando a producir la estenosis de vasos sanguíneos de tamaño pequeño y mediano (p. ej., en la aterosclerosis, como se comenta más adelante). Finalmente, también es importante reconocer que el engrosamiento de la íntima parece formar parte del proceso normal de envejecimiento. Este cambio de la íntima relacionado con la edad no tiene consecuencias, debido, en parte, al remodelado hacia el exterior del vaso que, en compensación, da lugar a un pequeño cambio neto en el diámetro de la luz.

frecuente y de mayor trascendencia clínica, y es el tema que se aborda en la siguiente sección.

ATEROESCLEROSIS

La aterosclerosis se caracteriza por la presencia de lesiones en la íntima denominadas *ateromas* (o *placas ateromatosas* o *ateroescleróticas*). Las placas ateromatosas son lesiones elevadas formadas por un núcleo lipídico grumoso y blando (principalmente, colesterol y ésteres de colesterol, con restos necróticos) cubierto por una cápsula fibrosa (fig. 9-7). Las placas ateroescleróticas pueden obstruir mecánicamente la luz vascular y son propensas a la rotura, lo que provoca la trombosis del vaso extremadamente grave. Las placas también debilitan la capa media subyacente, lo que, en ocasiones, da lugar a la formación de un aneurisma. En el mundo occidental, las tasas de morbilidad y mortalidad por aterosclerosis son mayores que las encontradas por cualquier otro trastorno y la mitad de las muertes se pueden atribuir a esta entidad. Como la enfermedad de las arterias coronarias es una manifestación importante de la aterosclerosis, los datos epidemiológicos relacionados con la mortalidad de esta entidad reflejan las muertes causadas por la cardiopatía isquémica (CPI) (v. capítulo 10); de hecho, el infarto de miocardio es responsable de casi una cuarta parte de todas las muertes en EE. UU.

ARTERIOESCLEROSIS

Arterioesclerosis significa, literalmente, «endurecimiento de las arterias». Se trata de un término genérico que refleja el engrosamiento y la pérdida de elasticidad de la pared arterial. Se conocen tres tipos diferentes, cada uno con consecuencias clínicas y patológicas diferentes:

- La *arterioloesclerosis* afecta a las arterias pequeñas y arteriolas y puede causar una lesión isquémica distal. Anteriormente, ya se comentaron las dos variantes, arterioloesclerosis hialina e hiperplásica, en relación con la hipertensión.
- La *esclerosis de la media de Mönckeberg* se caracteriza por la presencia de depósitos de calcio en las arterias musculares, normalmente en personas mayores de 50 años. Las lesiones no invaden la luz del vaso y, por lo general, no tienen trascendencia clínica.
- La *ateroesclerosis*, término derivado de la palabra griega utilizada para «grumo» y «endurecimiento», es el patrón más

Epidemiología de la aterosclerosis

La aterosclerosis es prácticamente universal en la mayoría de los países desarrollados, pero es mucho menos prevalente en Centroamérica y Sudamérica, África y algunas zonas de Asia. La tasa de mortalidad por CPI en EE. UU. es una de las mayores del mundo, aproximadamente cinco veces mayor que en Japón. No obstante, la CPI está aumentando en este país asiático, donde en la actualidad es la segunda causa de muerte. Además, los emigrantes japoneses que llegaron a EE. UU. y adoptaron el estilo de vida y la dieta estadounidenses adquieren el mismo riesgo de aterosclerosis que las personas nacidas en ese país, lo que resalta el importante factor etiológico de los factores ambientales.

En varios estudios prospectivos (p. ej., estudio de Framingham sobre el corazón) se ha establecido la correlación entre la prevalencia y la gravedad de la aterosclerosis y de la CPI y varios factores de riesgo. Algunos de esos factores de riesgo son congénitos (y, por tanto, menos controlables), pero otros

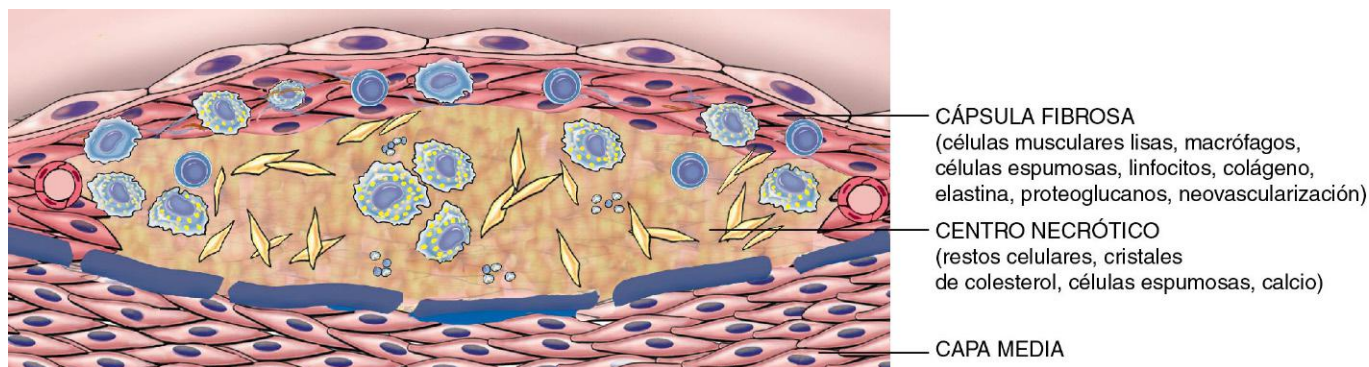


Figura 9-7 Estructura básica de una placa ateromatosa.

son adquiridos o están relacionados con conductas modificables (tabla 9-3). *Esos factores de riesgo tienen efectos claramente multiplicadores*; es decir, dos factores aumentan el riesgo de infarto de miocardio aproximadamente en cuatro veces, y tres factores (p. ej., hiperlipidemia, hipertensión y tabaquismo), en siete veces (fig. 9-8).

Factores de riesgo congénitos

- **Genética.** Los antecedentes familiares son el factor de riesgo independiente más importante para la aterosclerosis. Algunos trastornos mendelianos se asocian fuertemente a la aterosclerosis (p. ej., hipercolesterolemia familiar) (v. capítulo 6), pero solo son responsables de un pequeño porcentaje de casos. La mayor parte del riesgo familiar se relaciona con rasgos poligénicos que evolucionan paralelamente a los de la aterosclerosis, como la hipertensión y la diabetes, y con otros polimorfismos genéticos.
- **Edad.** Por lo general, la aterosclerosis se mantiene clínicamente silente hasta que las lesiones alcanzan un umbral crítico en la edad media o después. Por tanto, la incidencia de infarto de miocardio aumenta en cinco veces entre los 40 y los 60 años de edad. Las tasas de muerte por CPI siguen aumentando en cada década sucesiva.
- **Sexo.** Manteniendo constantes todos los demás factores, las mujeres premenopáusicas están protegidas, relativamente, frente a la aterosclerosis (y sus consecuencias) en comparación con los hombres de edad equivalente. Por tanto, el infarto de miocardio y otras complicaciones de la aterosclerosis son poco frecuentes en las mujeres premenopáusicas en ausencia de otros factores predisponentes, como la diabetes, la hiperlipidemia o una hipertensión grave. Sin embargo, después de la menopausia, la incidencia de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis aumenta y en la tercera edad llega incluso a superar la de los hombres. Aunque el efecto saludable de los estrógenos se ha propuesto durante mucho tiempo

como explicación de esta diferencia entre sexos, en los ensayos clínicos se ha demostrado que el tratamiento hormonal no ofrece beneficios en la prevención de la enfermedad vascular. De hecho, la sustitución con estrógenos en la posmenopausia parece *aumentar* el riesgo cardiovascular. Además de la aterosclerosis, el sexo también influye en otros factores que pueden afectar a la evolución de la CPI, como la hemostasia, la curación de un infarto y el remodelado miocárdico.

Principales actores de riesgo modificables

- La **hiperlipidemia** y, más concretamente, la **hipercolesterolemia** son factores de riesgo mayor para el desarrollo de la aterosclerosis y su presencia es suficiente para inducir lesiones en ausencia de otros factores de riesgo. El principal componente del colesterol asociado al aumento de riesgo es el colesterol transportado en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) («colesterol malo»). Las LDL distribuyen el colesterol hacia los tejidos periféricos. Por el contrario, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) («colesterol bueno») movilizan el colesterol de las placas vasculares ya existentes y en desarrollo y lo transportan hacia el hígado para su excreción por vía biliar. En consecuencia, las concentraciones mayores de HDL se correlacionan con un riesgo más bajo.

El reconocimiento de esas relaciones estimula el desarrollo de intervenciones alimentarias y farmacológicas que reduzcan las concentraciones de colesterol total o del ligado a LDL sérico, y/o aumenten las de HDL, de la siguiente forma:

- La ingesta alta de colesterol y grasas saturadas en la dieta (p. ej., presentes en la yema del huevo, en grasas animales y en la mantequilla) eleva las concentraciones plasmáticas de colesterol. Por el contrario, las dietas bajas en colesterol y/o que contienen índices más altos de grasas poliinsaturadas reducen el colesterol plasmático.
- Los ácidos grasos ω -3 (abundantes en los aceites de pescado) son beneficiosos, mientras que las grasas insaturadas (*trans*) producidas por la hidrogenación artificial de los aceites poliinsaturados (que se utilizan en pastelería industrial y en la producción de margarina) afectan negativamente a los perfiles de colesterol.
- El ejercicio y el consumo moderado de etanol aumentan las concentraciones de HDL, mientras que la obesidad y el tabaquismo los reducen.
- Las **estatinas** son una clase de fármacos muy utilizados para reducir el colesterol circulante al inhibir la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima limitante de la cinética en la biosíntesis hepática de colesterol.
- La **hipertensión** (v. comentario anterior) es otro factor de riesgo mayor para el desarrollo de la aterosclerosis. Por sí sola, la

Tabla 9-3 Factores de riesgo mayores de aterosclerosis

No modificables (congénitos)

Anomalías genéticas
Antecedentes familiares
Edad avanzada
Sexo masculino

Modificable

Hiperlipidemia
Hipertensión
Tabaquismo
Diabetes
Inflamación

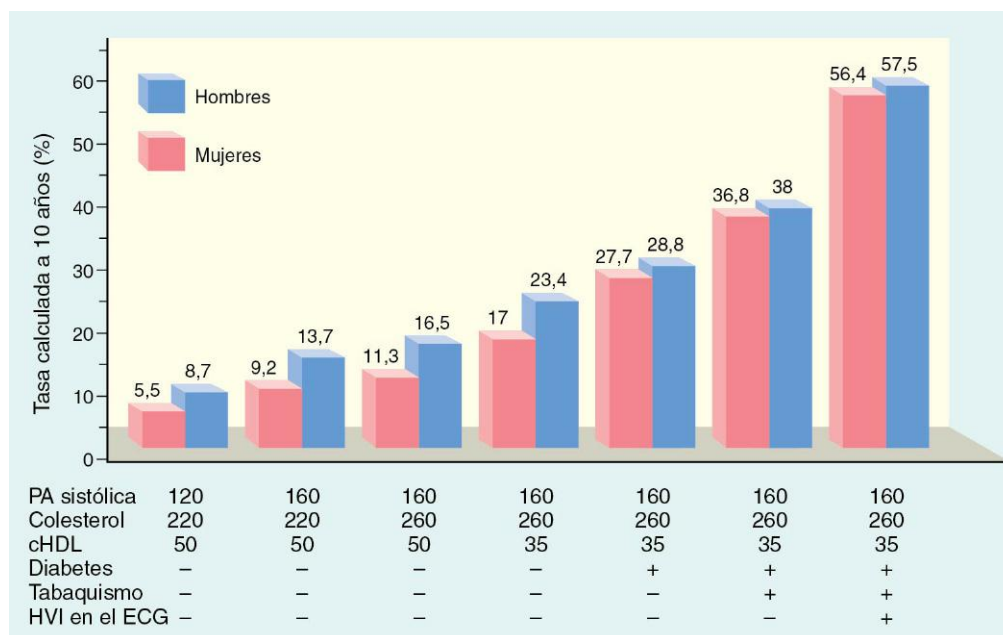


Figura 9-8 Riesgo calculado a 10 años de enfermedad arterial coronaria en hombres y mujeres de 55 años en función de los factores de riesgo conocidos: hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y diabetes. cHDL, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ECG, electrocardiograma; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; PA, presión arterial.

(Datos tomados de O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. *J Hypertension* 16[Suppl 6]:3, 1998.)

hipertensión puede aumentar el riesgo de CPI en un 60% (v. fig. 9-8) y también es la causa principal de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), con lo que también puede contribuir a la aparición de isquemia miocárdica (v. fig. 9-8).

- El *tabaquismo* es un factor de riesgo perfectamente conocido en los hombres y probablemente explique el aumento de la incidencia y de la gravedad de la aterosclerosis en las mujeres. El tabaquismo prolongado (durante años) de uno o más paquetes de cigarrillos al día duplica la tasa de mortalidad relacionada con la CPI, mientras que el abandono del tabaquismo reduce el riesgo.
- La *diabetes mellitus* se asocia al aumento de colesterol circulante y su presencia incrementa, en gran medida, el riesgo de desarrollar aterosclerosis. Manteniendo constantes los demás factores, la incidencia de infarto de miocardio es dos veces mayor en sujetos diabéticos que en no diabéticos. Además, este trastorno se asocia al aumento de riesgo de accidente cerebrovascular y a una gangrena inducida por la aterosclerosis en las extremidades inferiores 100 veces mayor.

Otros factores de riesgo

Apenas el 20% de los episodios cardiovasculares se presentan en ausencia de factores de riesgo identificables. Por ejemplo, en pacientes previamente sanas, más del 75% de los episodios cardiovasculares se presentan en mujeres con concentraciones de colesterol ligado a LDL inferiores a 160 mg/dl (un valor umbral que se considera relacionado con un riesgo bajo en general). Otros factores que contribuyen al riesgo son los siguientes:

- **Inflamación.** En todas las etapas de la formación de la placa ateromatosa se observan células inflamatorias, que están estrechamente relacionadas con la progresión y la rotura de esta lesión (v. comentario siguiente). Al conocerse mejor la participación de la inflamación, las mediciones de la inflamación sistémica se han convertido en un factor importante para la estratificación del riesgo. Aunque hay varios marcadores sistémicos de inflamación que se correlacionan con el riesgo

de CPI, la determinación de la *proteína C reactiva* (PCR) surge como uno de los más sencillos y sensibles.

- **Concentraciones de PCR.** La PCR, un miembro de la familia de *pentaxinas*, es un reactante de fase aguda que principalmente se sintetiza en el hígado en respuesta a varias citocinas inflamatorias. Localmente, la PCR segregada por las células desde el interior de las placas ateroscleróticas puede activar las células endoteliales, con lo que aumenta su adhesividad y debe llevar a realizar un estudio protrombótico. Su importancia clínica se basa en su valor como biomarcador circulante: *las concentraciones de PCR son un factor predictivo importante e independiente del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca, incluso en personas aparentemente sanas* (fig. 9-9). Aunque no disponemos de datos directos de que la reducción de la PCR disminuya el riesgo cardiovascular, resulta interesante el hecho de que la PCR se reduzca al abandonar el tabaquismo, con la pérdida de peso o con el ejercicio. Además, las estatinas disminuyen las concentraciones de PCR independientemente de sus efectos reductores del colesterol ligado a LDL, lo que indicaría una acción antiinflamatoria de esos fármacos.
- **Hiperhomocisteinemia.** Las concentraciones séricas de homocisteína se correlacionan con aterosclerosis coronaria, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular y trombosis venosa. La *homocistinuria*, que se debe a errores congénitos del metabolismo poco frecuentes, eleva la homocisteína circulante (mayor de 100 $\mu\text{mol/l}$) y se asocia a enfermedad vascular de inicio temprano. Aunque las concentraciones bajas de folato y vitamina B₁₂ pueden aumentar las concentraciones de homocisteína, la ingesta suplementaria de la vitamina no afecta a la incidencia de la enfermedad cardiovascular.
- **Síndrome metabólico.** Asociado a obesidad central (v. capítulo 7), esta entidad clínica se caracteriza por resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (LDL elevadas y HDL), hipercoagulabilidad y un estado proinflamatorio que pueden desencadenarse por las citocinas liberadas desde los

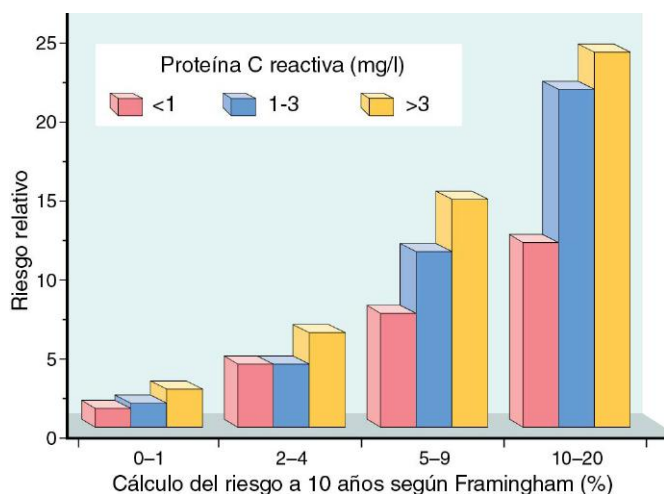


Figura 9-9 Valor pronóstico de la proteína C reactiva (PCR) en la enfermedad arterial coronaria. El riesgo relativo (eje y) refleja el riesgo de un episodio cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio). El eje x muestra el riesgo a 10 años de un episodio cardiovascular, calculado a partir de los factores de riesgo tradicionales identificados en el estudio de Framingham. En cada grupo de riesgo las concentraciones de PCR permiten estratificar mejor a los pacientes.

(Datos tomados de Ridker PM, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557, 2002.)

adipocitos. La dislipidemia, la hiperglucemia y la hipertensión son factores de riesgo cardíacos, mientras que el estado hipercoagulable sistémico y el estado proinflamatorio pueden contribuir a la disfunción endotelial o a la trombosis.

- **Concentraciones de lipoproteínas.** La lipoproteína (a) es una partícula de tipo LDL que contiene apolipoproteína B-100 relacionada con la apolipoproteína A. Las concentraciones de lipoproteína (a) se correlacionan con el riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, independientemente de las concentraciones de colesterol total o del ligado a LDL.
- Las **concentraciones elevadas de procoagulantes** son factores predictivos potentes del riesgo de episodios cardiovasculares mayores. La activación excesiva de la trombina, que, recuérdese, inicia la inflamación a través de la escisión de receptores activados por proteasa (PAR) en los leucocitos, el endotelio y otras células, podría ser especialmente aterógena.
- **Otros factores** asociados a riesgos difíciles de cuantificar son la falta de ejercicio y llevar una vida estresante y competitiva («personalidad tipo A»).

PATOGENIA

En el pasado, se propusieron dos teorías dominantes sobre la aterogenia, una que resaltaba la proliferación de la íntima celular en respuesta a la lesión endotelial y otra que se centraba en la formación y la organización reiteradas de trombos. La perspectiva actual de la aterogenia incorpora elementos de ambas teorías y también integra los factores de riesgo que se han comentado anteriormente. Conocida como **hipótesis de respuesta a la lesión**, el modelo contempla la **ateroesclerosis como una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial ante una lesión endotelial. La progresión de la lesión implica la interacción de lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, linfocitos T y componentes celulares** de la pared arterial (fig. 9-10). De acuerdo con este modelo, la aterosclerosis es consecuencia de los siguientes sucesos patógenos:

- **Lesión endotelial** (y la disfunción endotelial resultante), que aumenta la permeabilidad, la adhesión de los leucocitos y la trombosis
- **Acumulación de lipoproteínas** (principalmente, LDL oxidadas y cristales de colesterol) en la pared del vaso
- **Adhesión plaquetaria**
- **Adhesión de monocitos al endotelio**, migración en la íntima y diferenciación en **macrófagos** y **células espumosas**
- **Acumulación de lípidos** dentro de los macrófagos, lo que libera citocinas inflamatorias
- **Reclutamiento de células musculares lisas debido a los factores liberados** desde las plaquetas, los macrófagos y las células de la pared vascular activadas
- **Proliferación de las células musculares lisas y producción de MEC**

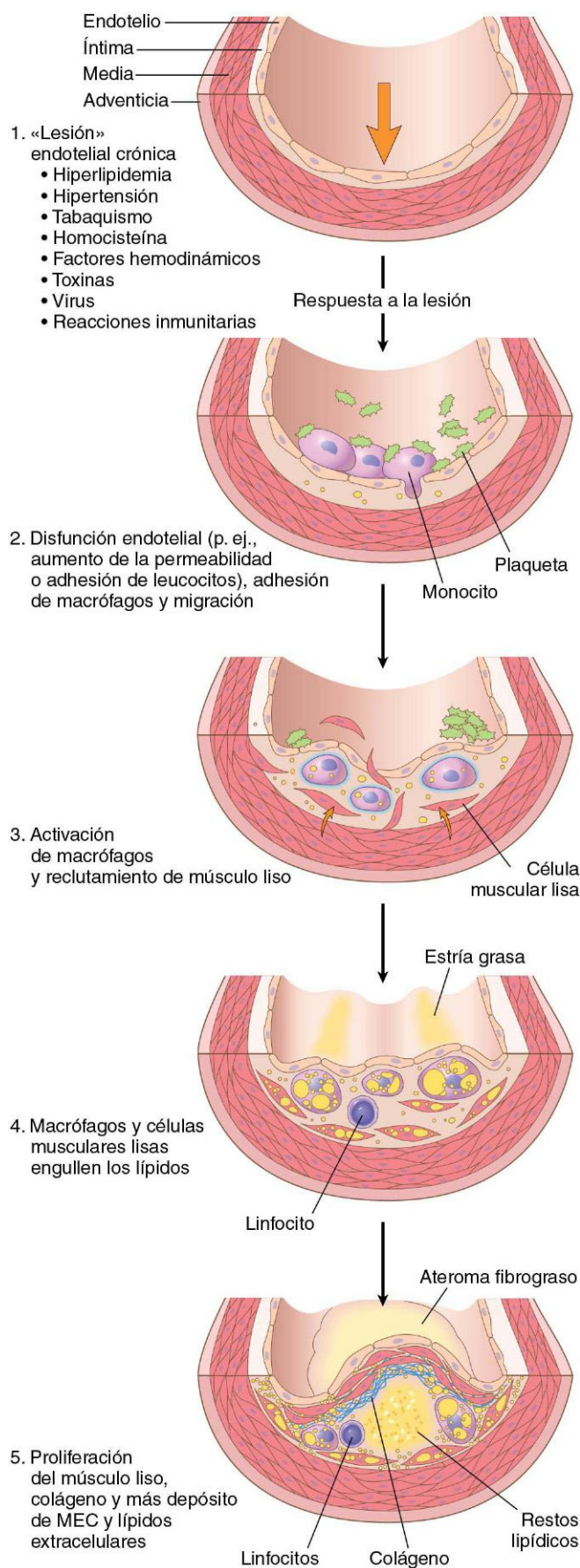
A continuación, se comentan algunos detalles del proceso.

Lesión endotelial. La lesión de las células endoteliales es el pilar de la respuesta a la hipótesis de la lesión. La pérdida de células endoteliales como consecuencia de cualquier tipo de lesión (inducida experimentalmente por la denudación mecánica, fuerzas hemodinámicas, depósito de inmunocomplejos, irradiación o agentes químicos) da lugar al engrosamiento de la íntima, en presencia de dietas ricas en lípidos, y, a continuación, se producen los ateromas típicos. No obstante, **las lesiones ateroscleróticas iniciales en el ser humano comienzan en zonas de endotelio intacto aunque disfuncional**. Estas células endoteliales disfuncionales presentan aumento de la permeabilidad, al mismo tiempo que mejoran la adhesión de los leucocitos y la expresión genética alterada, procesos todos ellos que pueden contribuir al desarrollo de la aterosclerosis.

Los desencadenantes sospechados como causa de las lesiones ateromatosas iniciales son la hipertensión, la hiperlipidemia, las toxinas del humo de tabaco, la homocisteína e, incluso, agentes infecciosos. Las citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF]) también pueden estimular patrones proaterógenos en la expresión genética de las células endoteliales. A pesar de todo lo indicado, las dos causas más importantes de la disfunción endotelial son los trastornos hemodinámicos y la hipercolesterolemia.

Trastornos hemodinámicos. La importancia de los factores hemodinámicos en la aterogenia se confirma al observar que las placas tienden a producirse en el orificio de los vasos salientes, en los puntos de ramificación y siguiendo la pared posterior de la aorta abdominal, donde hay un flujo sanguíneo turbulento. En estudios *in vitro* se demuestra, además, que el flujo laminar no turbulento conduce a la inducción de genes endoteliales cuyos productos *protegen* frente a la aterosclerosis. Estos genes «ateroprotectores» podrían explicar la localización, nunca aleatoria, de las lesiones ateroscleróticas iniciales.

Lípidos. Habitualmente, los lípidos son transportados por el torrente sanguíneo unidos a apoproteínas (formando complejos de lipoproteínas). Las **dislipoproteinemias** pueden ser consecuencia de mutaciones de genes que codifican los receptores de apoproteínas o lipoproteínas o de trastornos que alteran el metabolismo lipídico, como el síndrome nefrótico, el alcoholismo, el hipotiroidismo o la diabetes mellitus. Las anomalías más habituales de las lipoproteínas en la población general (y, de hecho, presentes en muchos supervivientes a un infarto de miocardio) son: 1) el aumento de las concentraciones de colesterol ligado a LDL; 2) la disminución de las



concentraciones de colesterol ligado a HDL, y 3) el incremento de las concentraciones de lipoproteína (a).

Varias líneas de datos implican la participación de la hipercolesterolemia en la aterosclerosis:

- Los lípidos que predominan en las placas ateroscleróticas son el colesterol y los ésteres de colesterol.
- Los defectos genéticos de la captación y del metabolismo de las lipoproteínas que causan la hiperlipoproteinemia se asocian a aterosclerosis acelerada. Por tanto, la hipercolesterolemia familiar homocigota, causada por receptores de LDL defectuosos y captación inadecuada de las LDL en el hígado, puede provocar un infarto de miocardio, incluso en personas de 20 años.
- Otros trastornos genéticos o adquiridos (p. ej., diabetes mellitus o hipotiroidismo) que provoquen hipercolesterolemia como causa de la aterosclerosis prematura.
- Algunos análisis epidemiológicos, como el famoso estudio de Framingham, demuestran una correlación significativa entre la intensidad de la aterosclerosis y las concentraciones plasmáticas de colesterol total o ligado a LDL.
- La reducción del colesterol sérico mediante dieta o fármacos frena la velocidad de progresión de la aterosclerosis, provoca la regresión de algunas placas y reduce el riesgo de episodios cardiovasculares.

Los mecanismos por los cuales la dislipidemia contribuye a la aterosclerosis son los siguientes:

- La hiperlipidemia crónica, en particular la hipercolesterolemia, puede alterar directamente la función de las células endoteliales al aumentar la producción local de radicales libres de oxígeno, que, entre otras actividades, aceleran la eliminación del NO y, en consecuencia, amortiguan su actividad vasodilatadora.
- Las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima cuando hay hiperlipidemia crónica. Según las teorías, allí generan dos derivados de actividad patógena, **LDL oxidadas** y **crisales de colesterol**. Las LDL se oxidan mediante la acción de los radicales libres de oxígeno generados localmente por los macrófagos o las células endoteliales y son ingeridas por los macrófagos a través de un **receptor eliminador**, dando lugar a la formación de **células espumosas**. Las LDL oxidadas estimulan la liberación local de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, que aumentan el reclutamiento de monocitos y son citotóxicas para las células endoteliales y musculares lisas. Más recientemente, se ha demostrado que los diminutos cristales extracelulares que se encuentran en las lesiones ateroscleróticas tempranas actúan como señales de «alerta» que activan las células inmunitarias innatas, como los monocitos y los macrófagos.

Inflamación. La inflamación contribuye al inicio, a la progresión y a la aparición de complicaciones de las lesiones ateroscleróticas. Los vasos normales no inducen la unión de células inflamatorias, pero, cuando comienza la aterosclerosis, las células endoteliales disfuncionales expresan moléculas de adhesión que promueven la adhesión de los leucocitos. En particular,

Figura 9-10 Respuesta a la lesión en la aterosclerosis: 1. Normal. 2. Lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas. 3. Migración de monocitos y células musculares lisas a la íntima, con activación de los macrófagos. 4. Captación de lípidos modificados por macrófagos y células musculares lisas, con su posterior activación. 5. Proliferación de células musculares lisas de la íntima con elaboración de MEC, formando una placa bien desarrollada.

la molécula I de adhesión celular vascular (VCAM-I) se une a los monocitos y a los linfocitos T. Después, estas células se adhieren al endotelio y migran hacia el interior de la íntima bajo la influencia de las quimiocinas producidas localmente.

- Los monocitos se diferencian en macrófagos y engullen ávidamente las lipoproteínas, incluidas las LDL oxidadas y los pequeños cristales de colesterol. Precisamente, estos últimos parecen ser los que promueven en mayor medida la inflamación mediante la activación de los inflammasomas y la consiguiente liberación de IL-1 (v. capítulo 2). Los macrófagos activados también producen radicales de oxígeno tóxicos, los cuales provocan la oxidación de las LDL y elaboran factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células musculares lisas.
- El reclutamiento de los linfocitos T hacia la íntima interactúa con los macrófagos y también contribuye al estado de inflamación crónica. En este caso, no queda claro si los linfocitos T están respondiendo a antígenos específicos (p. ej., antígenos bacterianos o víricos o a proteínas de choque térmico [v. más adelante] o componentes modificados de la pared arterial y lipoproteínas) o si son activados de forma inespecífica por el medio inflamatorio local. No obstante, los linfocitos T activados que residen en las lesiones de la íntima en crecimiento elaboran citocinas inflamatorias (p. ej., IFN- γ), que estimulan a los macrófagos y a las células endoteliales y musculares lisas.
- Como consecuencia del estado de inflamación crónica, los leucocitos activados y las células de la pared vascular liberan factores de crecimiento que promueven la proliferación de la célula muscular lisa y la síntesis de matriz.

Infección. Algunos datos circunstanciales relacionan las infecciones con la aterosclerosis. En la placa aterosclerótica se han encontrado virus herpes, citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae*, y en algunos estudios seroepidemiológicos se ha demostrado que se produce un aumento de los títulos de anticuerpos frente a *Chlamydia pneumoniae* en pacientes que presentan aterosclerosis más grave. Sin embargo, las infecciones por estos microorganismos son muy frecuentes (como también lo es la aterosclerosis) y es difícil extraer conclusiones sobre la causalidad. Asimismo, es importante saber que es posible inducir aterosclerosis en ratones criados sin gérmenes, lo que indica que la infección no tiene por qué estar implicada en el proceso de la enfermedad.

Proliferación del músculo liso y síntesis de matriz. La proliferación de las células musculares lisas de la íntima y el depósito de la MEC provocan la conversión de la lesión más temprana, la **estría grasa**, en un ateroma maduro, contribuyendo así al crecimiento progresivo de las lesiones ateroscleróticas (v. fig. 9-10). Las células musculares lisas de la íntima pueden originarse a partir de la media o de los precursores circulantes. Sea cual sea su origen, tienen un fenotipo proliferativo y de síntesis distinto del que presentan las células musculares lisas de la media subyacente. Varios factores de crecimiento están implicados en la proliferación de la célula muscular lisa y en la síntesis de matriz, como son el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (liberado por las plaquetas que se adhieren localmente, por macrófagos, por células endoteliales y por células musculares lisas), factor de crecimiento de fibroblastos y TGF- α . Por último, las células musculares lisas reclutadas sintetizan la MEC (principalmente, colágeno), que estabiliza la placa aterosclerótica. No obstante, las células inflamatorias activadas de los ateromas también provocan apoptosis de la célula muscular lisa de la íntima y la degradación de la matriz, lo que propicia el desarrollo de **placas inestables** (v. más adelante).

MORFOLOGÍA

Estría grasa. Las estrías grasas comienzan como máculas amarillas planas que, al fusionarse, forman lesiones alargadas de 1 cm o más de longitud (fig. 9-11). Están compuestas por macrófagos espumosos cargados de lípidos, pero solo están mínimamente elevadas y no provocan ninguna alteración del flujo significativa. Las estrías grasas pueden aparecer en la aorta de los lactantes menores de 1 año de edad y están presentes prácticamente en todos los niños mayores de 10 años, con independencia de los factores genéticos, clínicos o alimentarios. La relación entre las estrías grasas y las placas ateroscleróticas es dudosa; aunque las estrías grasas pueden evolucionar a placas, no todas lo hacen. No obstante, es importante que las estrías grasas de los vasos coronarios se formen durante la adolescencia en las mismas localizaciones anatómicas que son propensas al desarrollo de las placas en edades posteriores.

Placa aterosclerótica. Las características clave de estas lesiones son el engrosamiento de la íntima y la acumulación de lípidos (v. fig. 9-7). Las placas ateromatosas son lesiones

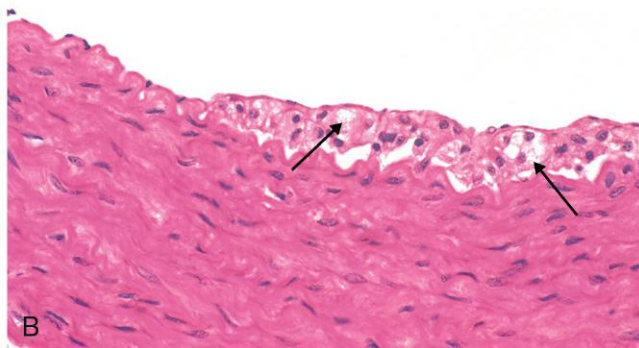
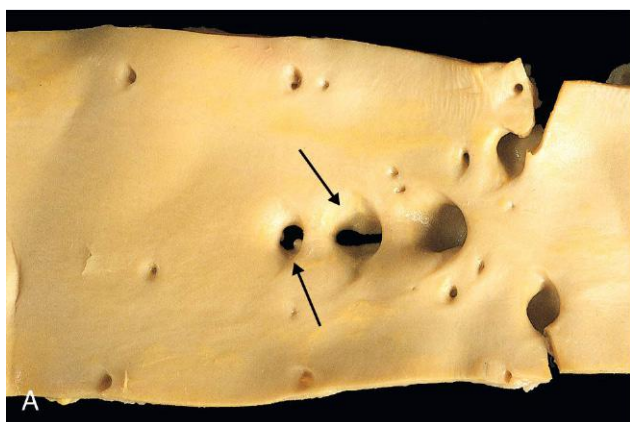


Figura 9-11 Estrías grasas. **A.** Aorta con estrías grasas (flechas), principalmente cerca del orificio de salida de las ramificaciones vasculares. **B.** Estría grasa en un conejo con hipercolesterolemia experimental, que muestra células espumosas de la íntima derivadas de los macrófagos (flecha).

(B, por cortesía de Myron I. Cybulsky, MD, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.)

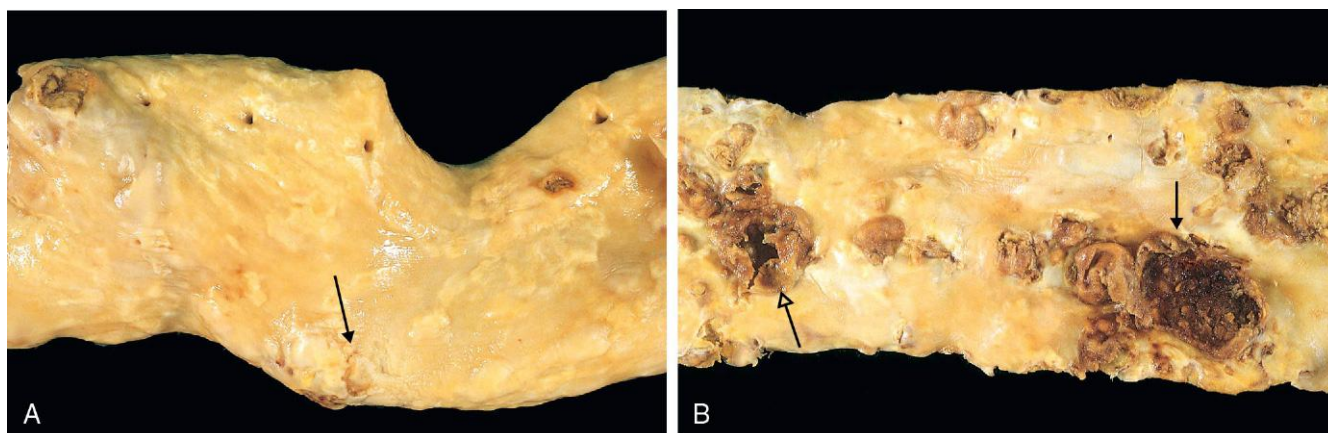


Figura 9-12 Lesiones ateroscleróticas. **A.** Aorta con aterosclerosis leve, formada por placas fibrosas, una de ellas marcada con la flecha. **B.** Aorta con lesiones complicadas graves difusas, incluida una placa ulcerada (flecha blanca) y una lesión con trombo suprayacente (flecha negra).

elevadas de color blanco o amarillo, con un diámetro que varía entre 0,3 y 1,5 cm de diámetro, pero que pueden fusionarse para formar masas más grandes. El trombo superpuesto en placas ulceradas adquiere un color rojo o marrón (fig. 9-12).

Las placas ateroscleróticas son parcheadas y, por lo general, solo afectan a una porción de una determinada pared arterial, por lo que en el corte transversal tiene un aspecto «excéntrico» (fig. 9-13, A). La naturaleza focal de las lesiones ateroscleróticas puede estar relacionada con los caprichos de la hemodinámica vascular. Las alteraciones locales del flujo, como las turbulencias en puntos de ramificación, hacen que determinadas partes de la pared del vaso sean especialmente susceptibles a la formación de la placa.

En orden descendente, los vasos afectados más extensamente son la aorta abdominal infrarrenal, las arterias coronarias, poplíteas y carótidas internas, y los vasos del polígono de Willis. Incluso en el mismo paciente, lo normal es que la aterosclerosis sea más grave en la aorta abdominal que en la torácica. En general, los vasos de las extremidades superiores están conservados, al igual que las arterias mesentéricas y renales, excepto en su orificio de salida. No obstante, en un

paciente dado la intensidad de la aterosclerosis en una arteria no predice su intensidad en otra. Es más, en un determinado vaso coexisten lesiones en distintas etapas.

Las placas ateroscleróticas contienen tres componentes principales: 1) **células, incluidas las musculares lisas, los macrófagos y los linfocitos T;** 2) **matriz extracelular, con colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos, y** 3) **lípidos intracelulares y extracelulares** (fig. 9-13, A y B). La proporción y la configuración de cada componente varían en cada lesión. Normalmente, las placas presentan una cápsula fibrosa superficial formada por células musculares lisas y un colágeno relativamente denso. En la zona en que esa cápsula se une a la pared del vaso («joroba») existe una zona más celular que contiene macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas. Bajo la cápsula fibrosa hay un núcleo necrótico que contiene lípidos (principalmente, colesterol y ésteres de colesterol), restos necróticos, macrófagos cargados con lípidos y células musculares lisas (**células espumosas**), fibrina, trombos con un nivel variable de organización y otras proteínas plasmáticas. Con frecuencia, el colesterol extracelular adopta la forma de agregados cristalinos, que, al ser eliminados

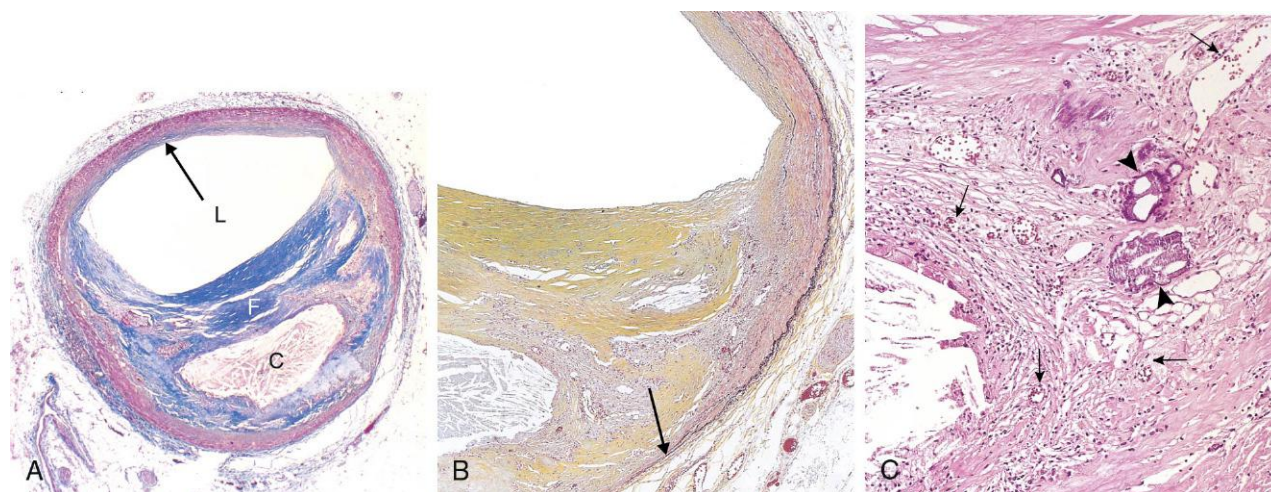


Figura 9-13 Placa aterosclerótica en la arteria coronaria. **A.** Estructura general que muestra la cubierta fibrosa (F) y un núcleo necrótico central (principalmente, lipídico) (C); el colágeno (azul) se tiñe con tricrómico de Masson. La luz (L) está moderadamente estenosada por esta lesión excéntrica, que deja intacta parte de la pared del vaso (flecha). **B.** Imagen a aumento moderado de la placa mostrada en A, teñida para elastina (negro). Las membranas elásticas internas y externas están atenuadas y la capa media de la arteria está adelgazada bajo la placa más avanzada (flecha). **C.** Imagen a gran aumento de la unión de la cápsula fibrosa y del núcleo, que muestra células inflamatorias dispersas, calcificación (puntas de flecha) y neovascularización (flechas pequeñas).

durante el procesamiento rutinario del tejido, dejan tras de sí las «hendiduras de colesterol» vacías. La periferia de las lesiones muestra **neovascularización** (con la proliferación de vasos sanguíneos pequeños) (fig. 9-13, C). La zona media en la profundidad de la placa puede atenuarse y mostrar fibrosis secundaria a la atrofia y a la pérdida del músculo liso. Los ateromas típicos contienen una cantidad de lípidos relativamente abundante, pero algunas de las denominadas placas fibrosas están compuestas casi exclusivamente por células musculares lisas y tejido fibroso.

Las placas continúan evolucionando, aumentando progresivamente de tamaño como consecuencia de la degeneración y de la muerte de las células, de la síntesis y de la degradación de la MEC (remodelado), y de la organización del trombo. Los ateromas también sufren calcificación (fig. 9-10, C).

Consecuencias clínicas de la enfermedad aterosclerótica

Las arterias elásticas grandes (p. ej., aorta, carótidas e ilíacas) y las musculares de tamaño grande y mediano (p. ej., coronarias, renales y poplíteas) son los vasos que resultan afectados con mayor frecuencia por la aterosclerosis. En consecuencia, es más probable que esta enfermedad se presente con signos y síntomas relacionados con la isquemia cardíaca, cerebral, renal o de extremidades inferiores. *El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (accidente cerebrovascular), los aneurismas aórticos y la enfermedad vascular periférica (gangrena de las extremidades) son las consecuencias clínicas más importantes de la aterosclerosis.*

La evolución natural, las características morfológicas principales y los fenómenos patógenos más importantes se resumen en el esquema de la figura 9-14. Las principales consecuencias fisiopatológicas dependen del tamaño del vaso afectado, del tamaño y de la estabilidad de las placas, y del grado en el que estas rompan la pared del vaso:

- La oclusión de los vasos más pequeños compromete la perfusión tisular.

- La rotura de la placa puede dejar expuestos los restos ateroscleróticos, lo que provocaría trombosis vascular aguda (y, con frecuencia, extremadamente grave) o embolias distales (con suelta de detritus).
- La destrucción de la pared del vaso subyacente puede dar lugar a la formación de un aneurisma, con rotura y/o trombosis secundarias.

Estenosis aterosclerótica

En las primeras etapas, el remodelado de la media tiende respetar el diámetro de la luz aumentando la circunferencia del vaso. Sin embargo, el remodelado está sujeto a ciertos límites y, finalmente, el ateroma en expansión limita el flujo sanguíneo. La *estenosis crítica* es el punto clave en el que la oclusión crónica limita el flujo tan intensamente que la demanda tisular es mayor que el aporte sanguíneo. En la circulación coronaria (y en otras) se produce con una oclusión fija de aproximadamente el 70%. En reposo, los pacientes afectados tienen una perfusión cardíaca adecuada, pero con el ejercicio, por poco que sea, la demanda es mucho mayor que el aporte y aparece dolor torácico, debido a la isquemia cardíaca (*angina estable*) (v. capítulo 10). Las consecuencias de la hipoperfusión arterial crónica debida a la aterosclerosis en varios lechos vasculares comprenden *isquemia intestinal, muerte súbita cardíaca, CPI crónica, encefalopatía isquémica y claudicación intermitente* (dolor isquémico de la pierna).

Modificaciones agudas en la placa

La erosión o rotura de la placa desencadena una trombosis que provoca la obstrucción vascular parcial o completa y, a menudo, un infarto tisular (v. fig. 9-14). Las modificaciones que sufre la placa se clasifican en tres categorías generales:

- *Rotura/fisura*, que exponen los componentes altamente trombógenos de la placa
- *Erosión/ulceración*, que exponen la membrana basal subendotelial trombógena a la sangre
- *Hemorragia en el ateroma*, con expansión de su volumen

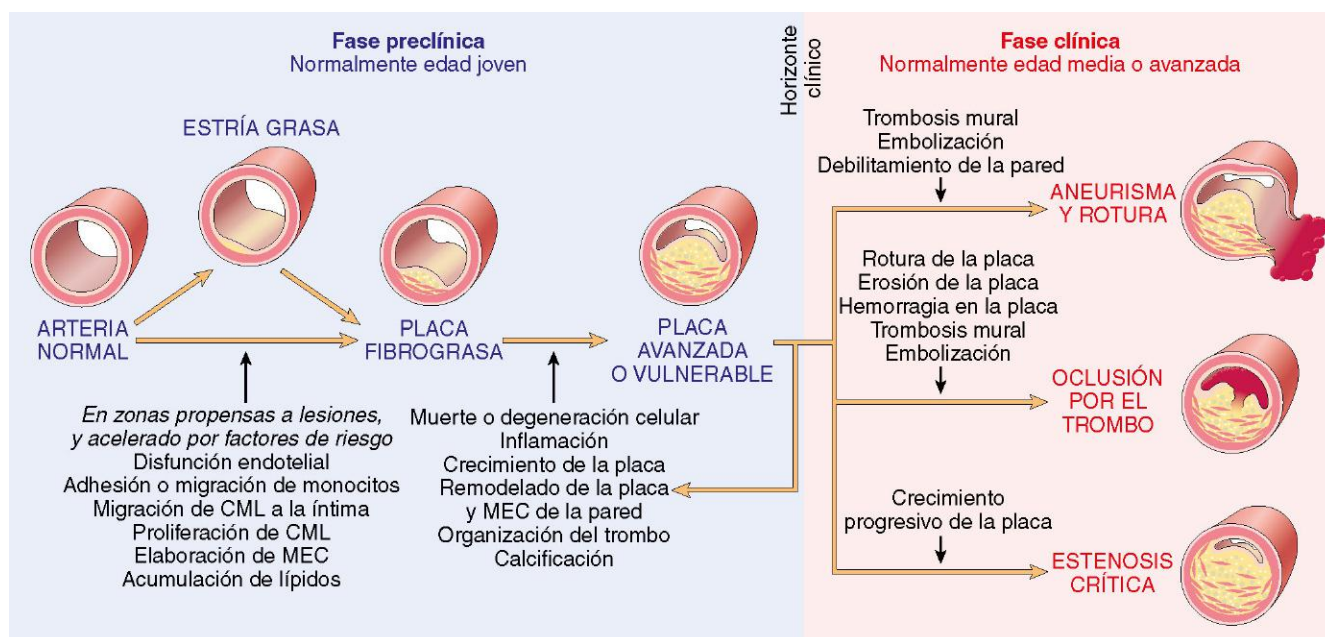


Figura 9-14 Resumen de la historia natural, de las características morfológicas, de los fenómenos patógenos principales y de las complicaciones clínicas de la aterosclerosis.

En la actualidad, se sabe que a menudo las placas responsables de los infartos de miocardio y de otros síndromes coronarios agudos son asintomáticas *antes* de que se produzca el episodio agudo, en el que se superpone una trombosis en una lesión que antes no producía una oclusión importante de la luz. La preocupante conclusión que se extrae de esto es que un gran número de personas asintomáticas tienen riesgo de sufrir un episodio coronario extremadamente grave. Las causas de las modificaciones agudas de la placa son complejas y entre ellas se encuentran factores intrínsecos (p. ej., estructura y composición de la placa) y extrínsecos (p. ej., presión arterial). Al combinarse, dichos factores debilitan la integridad de la placa, de modo que es incapaz de soportar las fuerzas de cizallamiento vasculares.

Parece que algunos tipos de placas tienen un riesgo de rotura particularmente alto. Esas placas son las que contienen gran cantidad de células espumosas y lípidos extracelulares abundantes, las que tienen una cápsula fibrosa fina que contiene pocas células musculares lisas y las que contienen cúmulos de células inflamatorias. Las placas con alto riesgo de rotura se denominan «placas vulnerables» (fig. 9-15). La cápsula fibrosa también sufre un continuo remodelado. Como su fuerza mecánica y su estabilidad son proporcionales a su contenido de colágeno, el equilibrio entre la síntesis y la degradación del mismo afecta a la integridad de la cápsula. El colágeno de las placas ateroscleróticas se sintetiza principalmente en las células musculares lisas, por lo que la pérdida de estas células provoca el debilitamiento de la cápsula. El colágeno es degradado por las metaloproteinasas de matriz (MMP), enzimas elaboradas por los macrófagos dentro de la placa ateromatosa. Por el contrario, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) producidos por las células endoteliales, por las células musculares lisas y por los macrófagos actúan amortiguando la actividad de las MMP.

En general, la inflamación de la placa aumenta la degradación del colágeno y reduce su síntesis, con lo que la integridad mecánica de la cápsula se desestabiliza. Resulta interesante que las estatinas puedan tener un efecto beneficioso, no solo al reducir las concentraciones circulantes de colesterol, sino también al estabilizar las placas al disminuir la inflamación de la placa.

Los factores extrínsecos a las placas también son importantes. Por tanto, la estimulación adrenérgica (como sucede en las emociones intensas) puede aumentar la presión arterial sistémica o inducir vasoconstricción local e incrementar, en consecuencia, el estrés mecánico en una placa dada. De hecho,

la oleada adrenérgica que se produce al despertarse y levantarse de la cama podría explicar la marcada periodicidad circadiana del inicio de los ataques cardíacos (incidencia máxima entre las 6 de la mañana y las 12 del mediodía). Esa oleada es suficiente para provocar picos de presión arterial y potenciar la reactividad de las plaquetas.

Por fortuna, no todas las roturas de la placa dan lugar a trombosis oclusivas de consecuencias extremadamente graves. De hecho, la rotura de una placa silente y la agregación consiguiente de plaquetas y trombosis en la superficie parecen ser más frecuentes y reiteradas en los vasos con aterosclerosis. La cicatrización de esas alteraciones de la placa (y la trombosis superpuesta) es un mecanismo importante para el aumento de tamaño del ateroma.

MORFOLOGÍA

Las placas ateroscleróticas son susceptibles de sufrir varias modificaciones de trascendencia clínica:

- **La rotura, ulceración o erosión** de la superficie luminal de las placas ateromatosas expone sustancias altamente trombógenas e induce la **formación del trombo**. Los trombos pueden ocluir parcial o totalmente la luz y provocar isquemia tisular (p. ej., en el corazón) (v. capítulo 10) (fig. 9-16). Si el paciente sobrevive, los trombos se organizan y se incorporan a la placa en crecimiento.
- **Hemorragia en la placa**. La rotura de la cápsula fibrosa suprayacente o de los vasos de pared fina en áreas de neovascularización puede causar hemorragia dentro de la placa y el hematoma resultante puede dar lugar a una rápida expansión o a la rotura de la placa.
- **Ateroembolia**. La placa rota puede liberar detritus en la sangre y producir microembolias compuestas por el contenido de la placa.
- **Formación de un aneurisma**. La presión o la atrofia isquémica que induce la aterosclerosis en la capa media subyacente, con pérdida del tejido elástico, causa debilitamiento estructural, que puede provocar la dilatación aneurismática y la rotura del vaso.

RESUMEN

Aterosclerosis

- La aterosclerosis es una lesión que asienta en la íntima y que consta de una cápsula fibrosa y un núcleo ateromatoso (literalmente, «aspecto de grumos»), además de células musculares lisas, MEC, células inflamatorias, lípidos y restos necróticos en la placa.
- La aterogenia depende de la interrelación entre la lesión de la pared del vaso y la inflamación. Todos los factores de riesgo de aterosclerosis provocan también la disfunción de las células endoteliales e influyen en el reclutamiento y en la estimulación de la célula muscular lisa.
- Las placas ateroscleróticas se desarrollan y crecen lentamente a lo largo de décadas. Las placas estables pueden producir síntomas relacionados con la isquemia crónica debida a la estenosis de los vasos, mientras que las placas inestables pueden causar complicaciones isquémicas muy llamativas y potencialmente mortales en relación con la rotura aguda, trombosis o embolización de la placa.

Placa vulnerable

Placa estable

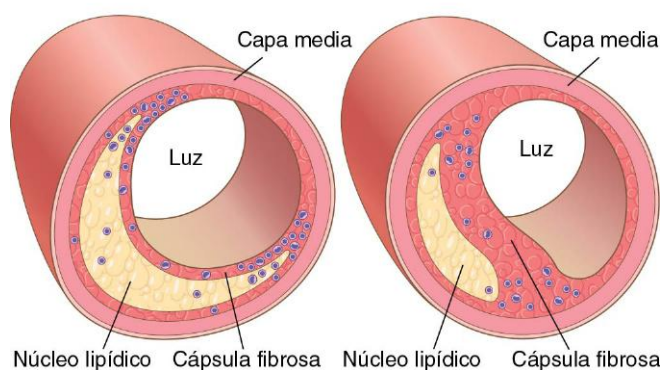


Figura 9-15 Placa aterosclerótica vulnerable y estable. Las placas estables tienen cápsulas fibrosas engrosadas y con colágeno denso, con inflamación mínima y núcleos ateromatosos subyacentes mínimos, mientras que las placas vulnerables presentan cápsulas fibrosas finas, núcleos lipídicos grandes y aumento de la inflamación.

(Adaptado de Libby P: *Circulation* 91:2844, 1995.)

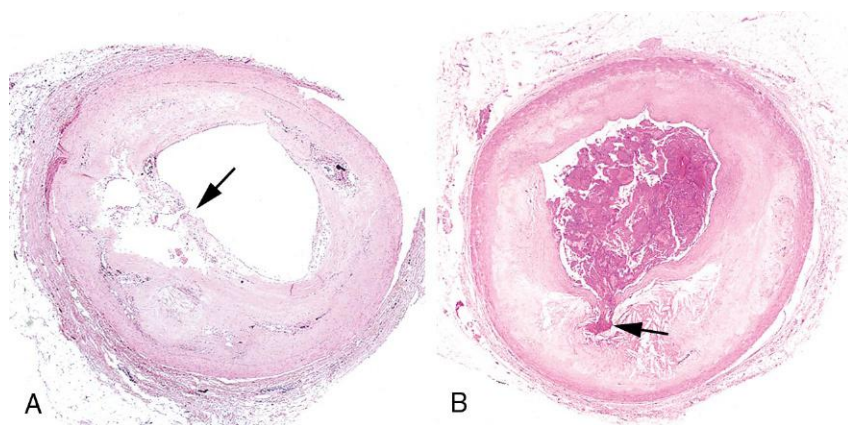


Figura 9-16 Rotura de la placa aterosclerótica. **A.** Rotura de la placa sin trombo superpuesto, en un paciente que falleció súbitamente. **B.** Trombosis coronaria aguda superpuesta a una placa aterosclerótica con alteración focal de la cápsula fibrosa, lo que provoca un infarto de miocardio mortal. En **A** y **B** la flecha indica el lugar de rotura de la placa.

(B, reproducido a partir de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 61.)

- Las placas estables tienden a tener una cápsula fibrosa densa, una acumulación de lípidos mínima y poca inflamación, mientras que las inestables «vulnerables» presentan cápsulas fibrosas finas, núcleos lipídicos grandes e infiltrados inflamatorios relativamente densos.

Los aneurismas se pueden clasificar por la forma (v. fig. 9-17). Los llamados *saculares* son excrescencias discretas cuyo diámetro varía entre 5 y 20 cm, y a menudo contienen un trombo en su interior. Los aneurismas *fusiformes* son dilataciones circunferenciales de hasta 20 cm de diámetro que afectan con mayor frecuencia al cayado aórtico, a la aorta abdominal o a las arterias ilíacas.

ANEURISMAS Y DISECCIONES

Los aneurismas son dilataciones congénitas o adquiridas de los vasos sanguíneos o del corazón (fig. 9-17). Los aneurismas «verdaderos» afectan a las tres capas de la arteria (íntima, media y adventicia) o a la pared debilitada del corazón. Son los aneurismas ateroscleróticos y congénitos, así como los aneurismas ventriculares que se producen como consecuencia de los infartos de miocardio transmurales. Por el contrario, el *aneurisma falso* (seudoaneurisma) aparece cuando los defectos de la pared provocan la formación de un hematoma extravascular que comunica con el espacio intravascular («hematoma pulsátil»). Como ejemplo se pueden citar las roturas ventriculares que quedan contenidas por adherencias pericárdicas y las fugas en la unión de un injerto vascular con la arteria nativa. En las *disecciones arteriales*, la sangre a presión entra en la pared arterial a través de un defecto de la superficie y, a continuación, empuja y separa las capas subyacentes. Los aneurismas y las disecciones son causas importantes de estasis y de la consiguiente trombosis, así como son propensos a la rotura, a menudo con resultados mortales.

PATOGENIA

Las arterias son tejidos dinámicos que mantienen su integridad mediante un proceso continuo de síntesis, degradación y reparación de su matriz extracelular. Los aneurismas se producen cuando la estructura o la función del tejido se ven comprometidas por alguno de los siguientes factores:

- Síntesis inadecuada o anómala del tejido conjuntivo.** Varias enfermedades hereditarias infrecuentes nos permiten analizar los tipos de anomalías moleculares que pueden provocar la formación de un aneurisma. Como se ha descrito anteriormente, el TGF- β regula la proliferación de la célula muscular lisa y la síntesis de la matriz; por tanto, las mutaciones de sus receptores o en las vías de señalización distal hacen que la síntesis de elastina y colágeno sea defectuosa. Los aneurismas de las personas afectadas se rompen a menudo, incluso cuando son pequeños. En el **síndrome de Marfan** (v. capítulo 6) la síntesis defectuosa

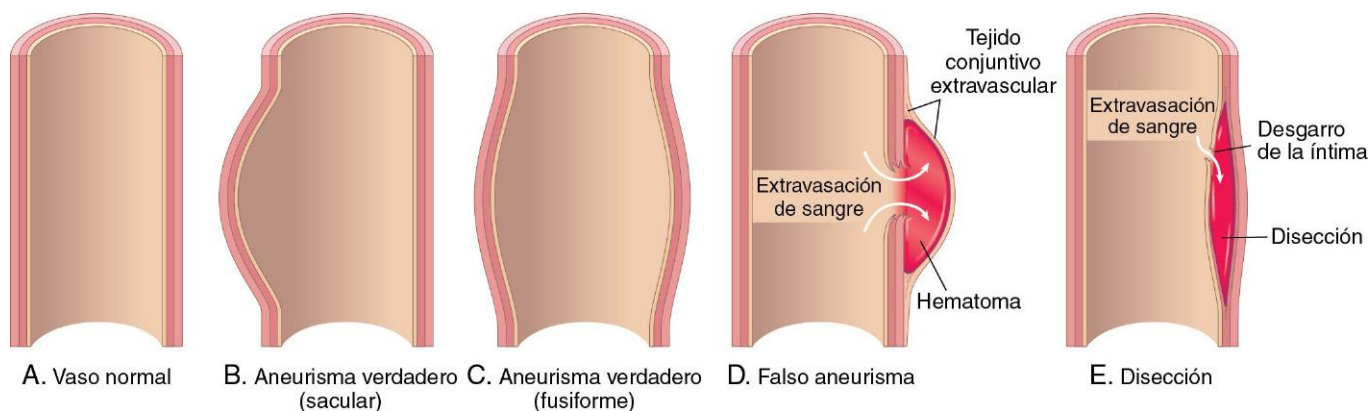


Figura 9-17 Aneurismas. **A.** Vaso normal. **B.** Aneurisma verdadero, tipo sacular. La pared protruye hacia fuera y puede estar adelgazada, pero está intacta. **C.** Aneurisma verdadero de tipo fusiforme. Se aprecia la dilatación circunferencial del vaso. **D.** Falso aneurisma. La pared está rota, de forma que se crea una acumulación de sangre (hematoma) sellada externamente por tejidos extravasculares adherentes. **E.** Disección. La sangre ha entrado en la pared del vaso y ha separado sus capas (disección).

de la proteína de soporte **fibrilina** provoca el secuestro anómalo de TGF- β en la pared aórtica, con la consecuente dilatación debida a las alteraciones de la regulación de la señalización y a la pérdida progresiva del tejido elástico. Los defectos en la síntesis del colágeno de tipo III con formación de aneurismas es la característica distintiva del **síndrome de Ehlers-Danlos** de tipo IV (v. capítulo 6).

- **Degradación excesiva del tejido conjuntivo.** El aumento de la expresión de MMP, por ejemplo procedente de los macrófagos en la placa aterosclerótica, contribuye al desarrollo de aneurismas al degradar la MEC en la pared arterial. De igual modo, el descenso de la expresión de TIMP también favorece la degradación de la MEC. La predisposición genética a la formación de aneurismas en el contexto de una inflamación puede estar relacionada con los polimorfismos de MMP o TIMP o con la naturaleza de la respuesta inflamatoria local que dirige la producción de MMP o TIMP.
- **Pérdida de células musculares lisas o modificaciones en su fenotipo de síntesis.** El engrosamiento aterosclerótico de la íntima puede causar isquemia de la media interior al aumentar la distancia de difusión desde la luz. Por el contrario, la hipertensión sistémica provoca la estenosis de la luz de los vasos vasculares de la aorta, lo que da lugar a isquemia de la media exterior, que termina produciendo la pérdida de las células musculares lisas y «cambios degenerativos» en la aorta, con fibrosis (sustituyendo el tejido elástico distensible), síntesis inadecuada de MEC y acumulación de cantidades crecientes de proteoglicanos amorfos. Histológicamente, esos cambios se denominan, en su conjunto, **degeneración quística de la media** (fig. 9-18), aunque no se forman quistes verdaderos. Estas modificaciones son específicas y se producen siempre que la síntesis de la MEC sea defectuosa, como sucede en trastornos genéticos, como el síndrome de Marfan, y en síndromes metabólicos, como el escorbuto.

Las dos causas más importantes de los aneurismas aórticos son la aterosclerosis y la hipertensión. La aterosclerosis es el factor más dominante en los aneurismas aórticos abdominales, mientras que la hipertensión se asocia a aneurismas de la aorta ascendente. Otras afecciones que debilitan las paredes del vaso y provocan aneurismas son los traumatismos, las vasculitis (v. más adelante), los defectos congénitos y

las infecciones, en los denominados **aneurismas micóticos**, que son consecuencia de: 1) la embolización de un émbolo séptico, generalmente como complicación de la endocarditis infecciosa; 2) la extensión desde un proceso supurativo adyacente, o 3) la infección directa de la pared arterial por microorganismos circulantes. La sífilis terciaria es una causa infrecuente de aneurismas aórticos. La predilección de las espiroquetas por los vasos vasculares de la aorta torácica ascendente —y la respuesta inmunitaria consecuente ante su presencia— da lugar a una **endoarteritis obliterante** que compromete el flujo sanguíneo hacia la media. La lesión isquémica que se produce provoca la dilatación aneurismática que, en ocasiones, también puede afectar al anillo de la válvula aórtica.

Aneurisma aórtico abdominal

Los aneurismas ateroscleróticos son más frecuentes en la aorta abdominal, pero también pueden afectar a las arterias ilíacas comunes, al cayado aórtico y a la aorta torácica descendente. El aneurisma aórtico abdominal (AAA) es más frecuente en hombres y fumadores, y pocas veces aparece antes de los 50 años. La aterosclerosis es una causa mayor de AAA, pero hay otros factores contribuyentes evidentes, ya que su incidencia es inferior al 5% en hombres mayores de 60 años, a pesar de que la aterosclerosis de la aorta abdominal es prácticamente universal en esa población.

En la mayoría de los casos, el AAA es consecuencia de la degradación excesiva de la MEC mediada por infiltrados inflamatorios locales en las arterias ateroscleróticas y por las enzimas proteolíticas destructivas producidas en esas localizaciones. Las placas ateroscleróticas comprometen la difusión de nutrientes y residuos entre la luz del vaso y la pared arterial, al mismo tiempo que comprimen directamente la media subyacente. En consecuencia, la media sufre un proceso de degeneración y necrosis que da lugar al adelgazamiento de la pared arterial. La predisposición familiar al AAA, independientemente de la predilección genética a la aterosclerosis o a la hipertensión, puede influir en algunas personas, de manera que es posible que los defectos hereditarios de los componentes estructurales de la aorta produzcan aneurismas (p. ej., en el síndrome de Marfan). Resulta interesante que los riesgos de AAA y del enfisema tabáquico estén asociados, lo que indicaría que algunos pacientes afectados tienen una alteración de la regulación sistémica de la degradación de la MEC.

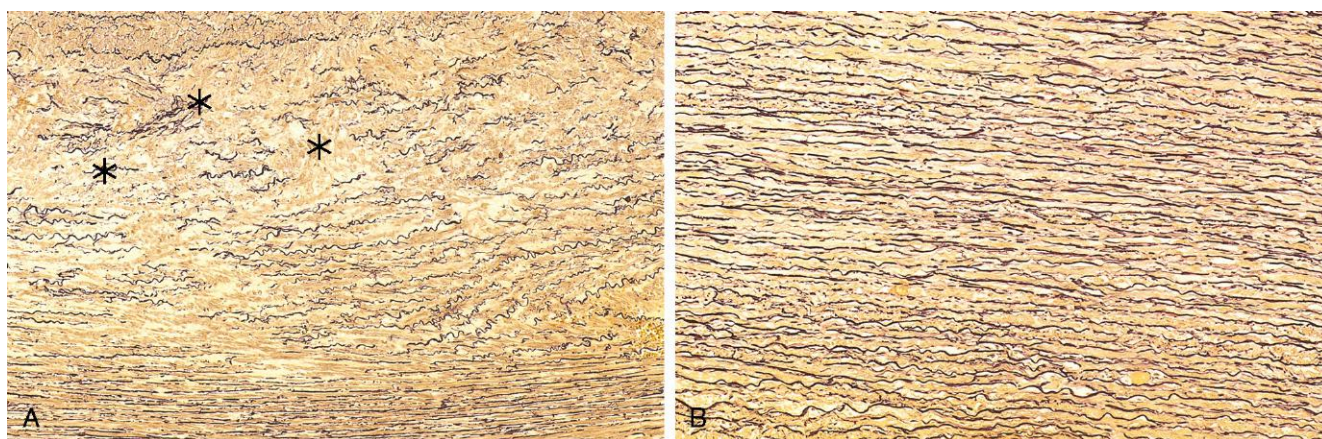


Figura 9-18 Degeneración quística de la media. **A.** Corte transversal de la capa media de la aorta de un paciente con síndrome de Marfan, que muestra una fragmentación intensa de la elastina con áreas sin elastina que parecen espacios quísticos (asteriscos). **B.** Capa media normal como comparación, que muestra el patrón regular en capas del tejido elástico. En **A** y **B** se observa la elastina teñida de negro.

MORFOLOGÍA

Normalmente, los AAA se presentan entre las arterias renales y la bifurcación aórtica. Pueden ser saculares o fusiformes y miden hasta 15 cm de diámetro y 25 cm de longitud (fig. 9-19). En la inmensa mayoría de los casos se aprecia una aterosclerosis extensa con adelgazamiento y destrucción focal de la media subyacente. Por lo general, el saco aneurismático contiene trombos murales blandos, laminados y mal organizados que llenan gran parte del segmento dilatado. No es infrecuente que se acompañen de aneurismas más pequeños en la arteria ilíaca.

- Los **AAA inflamatorios** son un subtipo diferenciado que se caracteriza por fibrosis periaórtica densa que contiene inflamación linfoplasmática abundante con muchos macrófagos y células gigantes.
- Los **AAA micóticos** se producen cuando los microorganismos circulantes (p. ej., en la bacteriemia de una gastroenteritis por *Salmonella*) siembran la pared del aneurisma o el trombo asociado. La supuración resultante acelera la destrucción de la capa media y puede provocar la dilatación rápida y la rotura del vaso.

Consecuencias clínicas

Las consecuencias clínicas de los AAA pueden consistir en:

- Obstrucción de los vasos que nacen de la aorta (p. ej., arterias renales, ilíacas, vertebrales o mesentéricas), dando lugar a la isquemia distal de los riñones, de las piernas, de la médula espinal o del tubo digestivo, respectivamente
- Embolia desde un ateroma o un trombo mural
- Pinzamiento de estructuras adyacentes, como compresión de un uréter o erosión vertebral por el aneurisma en expansión

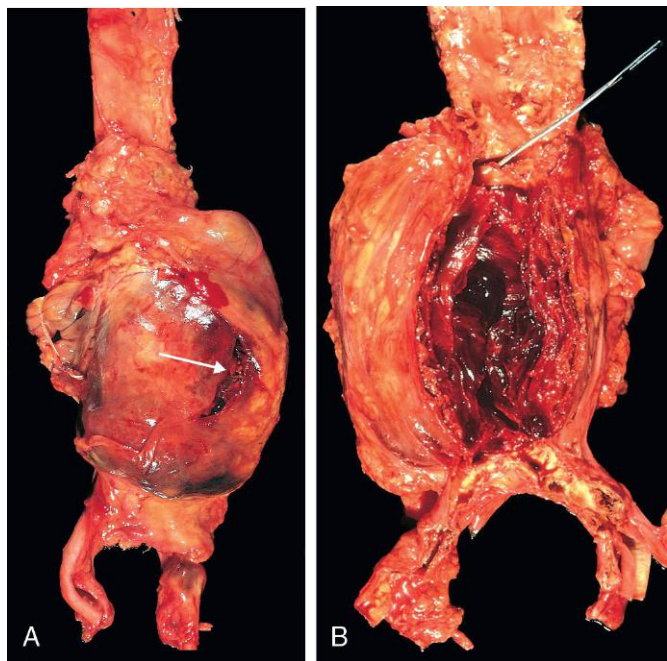


Figura 9-19 Aneurisma aórtico abdominal. **A.** Imagen exterior de un aneurisma aórtico de gran tamaño que se rompió en el lugar indicado por la flecha. **B.** Imagen de la pieza abierta, que marca la localización del tracto de rotura mediante una sonda. La pared del aneurisma está adelgazada, y en el interior de la luz hay un trombo grande formado por capas.

- Masa abdominal (a menudo, pulsátil a la palpación) que simula un tumor
- Rotura de la cavidad peritoneal o de tejidos retroperitoneales, provocando una hemorragia masiva, a menudo mortal

El riesgo de rotura depende del tamaño. Los AAA de 4 cm o menos de diámetro casi nunca estallan, mientras que los que miden entre 4 y 5 cm lo hacen a un ritmo del 1% al año. El riesgo aumenta hasta el 11% al año para los AAA de 5-6 cm de diámetro y hasta el 25% al año cuando son mayores de 6 cm de diámetro. Por tanto, el tratamiento de los aneurismas que miden 5 cm de diámetro o más es quirúrgico, ya sea mediante colocación abierta de un injerto protésico tubular o mediante la inserción endoluminal de endoprótesis (soportes expansibles de alambre revestido de una funda de tejido). Es vital que se intervenga a tiempo, ya que la tasa de mortalidad de los procedimientos programados es del 5% en comparación con una tasa cercana al 50% en la cirugía de urgencia después de la rotura.

Un aspecto que merece ser destacado es que, al tratarse la aterosclerosis de una enfermedad sistémica, es muy probable que un paciente con AAA también presente aterosclerosis en otros lechos vasculares y, por tanto, tenga un riesgo significativamente aumentado de CPI y accidente cerebrovascular.

Aneurisma aórtico torácico

Los aneurismas aórticos torácicos se asocian principalmente a hipertensión y síndrome de Marfan, si bien cada vez es más frecuente encontrar etiologías relacionadas con trastornos causados por mutaciones en los componentes de la vía de señalización del TGF- β . Estos aneurismas se manifiestan con signos y síntomas referidos como: 1) invasión de estructuras mediastínicas (p. ej., dificultad respiratoria o para alimentarse, debido a la compresión de las vías respiratorias o del esófago, respectivamente); 2) tos persistente por la irritación de los nervios laríngeos de repetición; 3) dolor causado por la erosión ósea (es decir, costillas y cuerpos vertebrales); 4) cardiopatía debida a insuficiencia valvular o estenosis del orificio coronario, y 5) rotura de la aorta. En los pocos pacientes que presentan aneurismas sifilíticos la muerte suele sobrevenir por insuficiencia cardíaca inducida por la insuficiencia valvular aórtica.

Disección aórtica

La disección aórtica se produce cuando la sangre separa los planos laminares de la media para formar un canal lleno de sangre dentro de la pared aórtica (fig. 9-20). Este proceso puede resultar mortal si la sangre que va creando la disección rompe la adventicia y se escapa hacia espacios adyacentes. La disección aórtica no tiene por qué asociarse a dilatación de ese vaso, por lo que deberá evitarse el uso del término «aneurisma disecante», empleado en el pasado.

La disección aórtica se presenta en dos grupos de edad: 1) hombres de 40 a 60 años, con antecedentes de hipertensión (más del 90% de los casos), y 2) pacientes más jóvenes, con anomalías del tejido conjuntivo que afectan a la aorta (p. ej., síndrome de Marfan). Las disecciones también pueden ser yatrógenas (p. ej., por complicaciones de una canulación arterial durante un cateterismo diagnóstico o una derivación cardiopulmonar). Con menor frecuencia, y por motivos que se desconocen, las mujeres gestantes sufren la disección de la aorta o de sus ramas, incluidas las arterias coronarias. La disección es muy poco frecuente en ausencia de una aterosclerosis importante u otras causas de cicatrización de la media, quizás porque la fibrosis de la media inhibe la propagación del hematoma disecante (v. fig. 9-20).

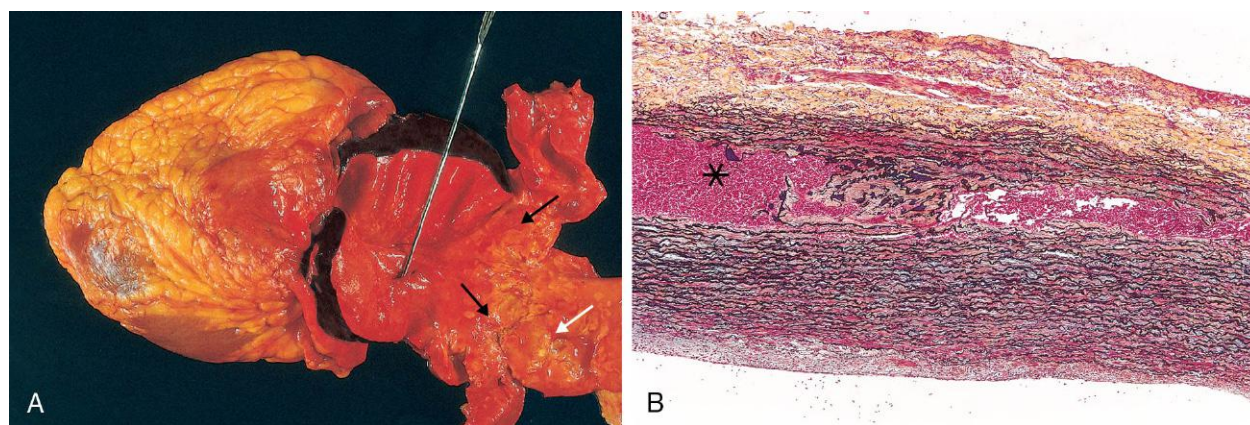


Figura 9-20 Disección aórtica. **A.** Aorta abierta, con una disección proximal que se origina a partir de un pequeño desgarro oblicuo de la íntima (identificado por la sonda) asociado a un hematoma intramural. Obsérvese que el desgarro de la íntima se produjo en una región que, en su mayor parte, carecía de placa aterosclerótica. El borde distal del hematoma intramural (flechas negras) se encuentra en el borde de una zona extensa con aterosclerosis (flecha blanca), que detuvo la propagación de la disección. **B.** Corte histológico que muestra la disección y el hematoma intramural (asterisco). En este corte, teñido con la tinción de Movat, las capas elásticas de la aorta se ven en negro, y la sangre, en rojo.

PATOGENIA

La hipertensión es el principal factor de riesgo de la disección aórtica. Las aortas de los pacientes hipertensos muestran hipertrofia de la media de los vasos vasculares asociada a modificaciones degenerativas de la MEC y pérdida variable de células musculares lisas en la capa media, todo lo cual indicaría que el descenso del flujo a través de los vasos vasculares es un claro factor contribuyente. La mayoría de las demás disecciones están relacionadas con trastornos hereditarios o adquiridos del tejido conjuntivo en los que la MEC de la aorta es anómala, como los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos de tipo IV y los defectos del metabolismo del cobre.

En la mayoría de los casos, se desconoce el desencadenante del desgarro de la íntima y de la consecuente hemorragia intramural, aunque, una vez que se produce el desgarro, la sangre sometida a la presión sistémica diseca la capa media siguiendo los planos laminares. Por tanto, un tratamiento intensivo que reduzca la presión arterial limitará de forma eficaz una disección en evolución. En casos raros, la rotura de los vasos vasculares puede dar lugar a un hematoma intramural **sin** desgarro de la íntima.

MORFOLOGÍA

En la mayoría de las disecciones, el desgarro de la íntima que marca el punto de origen se puede ver en la aorta ascendente a menos de 10 cm de la válvula aórtica (fig. 9-20, A). Estos desgarros suelen ser transversales u oblicuos y miden entre 1 y 5 cm de largo, con bordes netos y anfractuados. El plano de disección puede extenderse retrógradamente hacia el corazón, o distalmente, y, en ocasiones, llegar hasta las arterias ilíacas y femorales; por lo general, discurre entre los tercios medio y exterior de la capa media (fig. 9-20, B).

La rotura hacia el exterior provoca una hemorragia masiva o un taponamiento cardíaco cuando se produce hacia el saco pericárdico. En algunos casos (afortunados) el hematoma disecante vuelve a entrar en la luz de la aorta a través de un segundo desgarro distal de la íntima, lo que hace que aparezca un segundo canal vascular dentro de la media (lo que se conoce

como una aorta en cañón de escopeta). Con el tiempo, se produce la endotelización de estos canales falsos, lo que origina **disecciones crónicas**.

En la mayoría de los casos no se identifica una patología causante específica en la pared aórtica. La lesión preexistente que se detecta con mayor frecuencia en la histología es la **degeneración quística de la media**, descrita anteriormente, que se caracteriza por la destrucción y necrosis de la capa de músculo liso, fragmentación del tejido elástico y acumulación de MEC rica en proteoglucanos amorfos (v. fig. 9-18). No suele haber inflamación. No parece ser necesario reconocer que la capa media ha resultado dañada para que se produzca la disección, pero la presencia de dicho daño tampoco garantiza que la disección sea inminente. En ocasiones, las disecciones se producen en el contexto de una degeneración de la media bastante trivial, mientras que los cambios degenerativos intensos son frecuentes en la autopsia de personas que no presentaron manifestaciones clínicas en vida.

Consecuencias clínicas

Las manifestaciones clínicas de la disección dependen, principalmente, de la porción de la aorta afectada. Las complicaciones más graves tienen lugar cuando las disecciones afectan a la aorta proximal y al cayado aórtico. Por este motivo, las disecciones aórticas se clasifican en dos tipos (fig. 9-21):

- **Lesiones proximales:** disecciones de tipo A, que afectan a la aorta ascendente, con o sin afectación de la aorta descendente (tipo I o II de DeBakey, respectivamente)
- **Lesiones distales,** que suelen comenzar distales a la arteria subclavia: disecciones de tipo B (tipo III de DeBakey)

El síntoma clásico de la disección aórtica es el inicio brusco de un dolor atroz, como un desgarro o una puñalada, que, por lo general, comienza en la zona anterior del tórax, se irradia hacia la espalda entre las escápulas y se desplaza hacia abajo a medida que la disección avanza. *La causa de muerte más frecuente es la rotura de la disección en la cavidad pericárdica, pleural o peritoneal.* La disección retrógrada en la raíz aórtica también provoca la rotura, mortal, del aparato valvular aórtico o la compresión de las arterias coronarias. La presentación clínica más habitual en caso de afectación cardíaca comprende taponamiento, insuficiencia aórtica e infarto de miocardio. Otras complicaciones

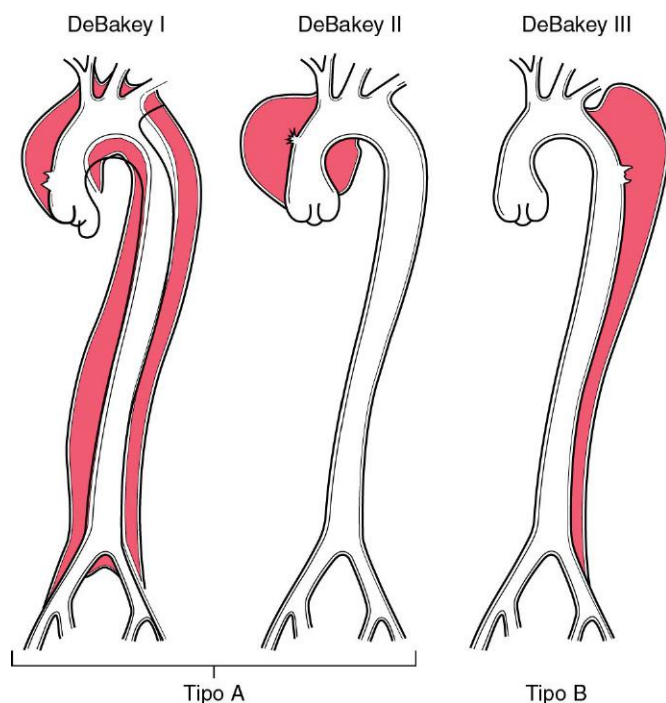


Figura 9-21 Clasificación de las disecciones. El tipo A (proximal) afecta a la aorta ascendente y forma parte de una disección más extensa (tipo I de DeBakey) o en disecciones aisladas (tipo II de DeBakey). La disección de tipo B (distal o tipo III de DeBakey) se localiza distal a la salida de los grandes vasos.

están relacionadas con la disección hacia las arterias grandes del cuello y las arterias renales, mesentéricas o ilíacas, que, en ese caso, pueden resultar obstruidas. Asimismo, la compresión de las arterias espinales puede causar mielitis transversa.

En las disecciones de tipo A, el diagnóstico rápido y la institución del tratamiento antihipertensivo intensivo, junto a la plicatura quirúrgica del desgarro de la íntima, pueden salvar al 65-85% de los pacientes. No obstante, la tasa de mortalidad se acerca al 70% entre los sujetos que acuden a consulta con hemorragia o síntomas relacionados con isquemia distal y la tasa de supervivencia a 10 años es solo del 40 al 60%. El tratamiento de la mayoría de las disecciones de tipo B puede ser conservador. La tasa de supervivencia es del 75%, tanto si el tratamiento es quirúrgico como si solo se emplea medicación antihipertensiva.

RESUMEN

Aneurismas y disecciones

- Los aneurismas son dilataciones congénitas o adquiridas del corazón o de los vasos sanguíneos que afecta a todo el espesor de la pared. Las complicaciones están relacionadas con la rotura, la trombosis y la embolización.
- Las disecciones se producen cuando la sangre entra en la pared del vaso y separa varias capas. Las complicaciones surgen como consecuencia de la rotura u obstrucción de las ramas que nacen de la aorta.
- Los aneurismas y las disecciones son consecuencia de la debilidad estructural de la pared del vaso causada por la pérdida de células musculares lisas o por una matriz extracelular insuficiente, que puede ser secundaria a isquemia, a defectos genéticos o a un remodelado defectuoso de la matriz.

VASCULITIS

Vasculitis es un término general que se utiliza para referirse a la inflamación de la pared del vaso. Las posibles manifestaciones clínicas son sumamente variables, pero dependen, principalmente, del lecho vascular específico que esté afectado. Además de los hallazgos que se pueden atribuir a los tejidos afectados, por lo general se detectan signos y síntomas de inflamación sistémica, como fiebre, mialgias, artralgias y malestar.

Aunque varias formas de vasculitis muestran predilección por vasos relativamente grandes (p. ej., arterias musculares grandes o medianas), la mayoría de ellas afectan a vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas). Se conocen cerca de 20 formas primarias de vasculitis y, a la hora de clasificarlas, se intenta (con un éxito variable) agruparlas en función del tamaño del vaso, de la participación de inmunocomplejos, de la presencia de autoanticuerpos específicos, de la formación de granulomas, del tropismo tisular y de otros criterios aún no bien definidos (fig. 9-22). Como veremos, existe una superposición clínica y anatomopatológica considerable entre muchos de esos trastornos.

Los dos mecanismos patógenos más frecuentes de la vasculitis son la *inflamación de mecanismo inmunitario* y la *invasión vascular directa por patógenos infecciosos*. Las infecciones también pueden precipitar indirectamente la vasculitis inmunitaria (p. ej., al generar inmunocomplejos o desencadenar una reacción cruzada). En un paciente dado, es fundamental distinguir entre mecanismos infecciosos e inmunitarios, ya que, aunque el tratamiento inmunodepresor es adecuado para la vasculitis inmunitaria, podría exacerbar la vasculitis infecciosa. La vasculitis también puede ser consecuencia de una lesión física o química, incluida la vasculitis por radiación, de un traumatismo mecánico o de la presencia de toxinas.

Vasculitis no infecciosa

Los principales mecanismos inmunitarios que subyacen en la vasculitis no infecciosa son:

- Depósito de inmunocomplejos
- Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos
- Anticuerpos anticélulas endoteliales
- Linfocitos T autorreactivos

Vasculitis asociada a inmunocomplejos. Esta forma de vasculitis se observa en trastornos inmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 4), asociados a la producción de autoanticuerpos. Las lesiones vasculares son similares a las encontradas en trastornos experimentales mediados por inmunocomplejos, como el fenómeno de Arthus y la enfermedad del suero, y en muchos casos es posible detectar con facilidad anticuerpos y complemento. Sin embargo, a menudo este tipo de vasculitis representa un problema diagnóstico y solo en casos aislados se conoce el antígeno específico responsable de la formación de inmunocomplejos. Aunque en ocasiones se detectan inmunocomplejos en la sangre, en la mayoría de los casos no está claro si los complejos patógenos de antígeno-anticuerpo que se depositan proceden de la circulación o se forman *in situ*. De hecho, en muchos casos sospechados, los depósitos de antígeno-anticuerpo son escasos, quizás porque los inmunocomplejos se han degradado en el momento de la biopsia.

El depósito de inmunocomplejos participa en las siguientes vasculitis:

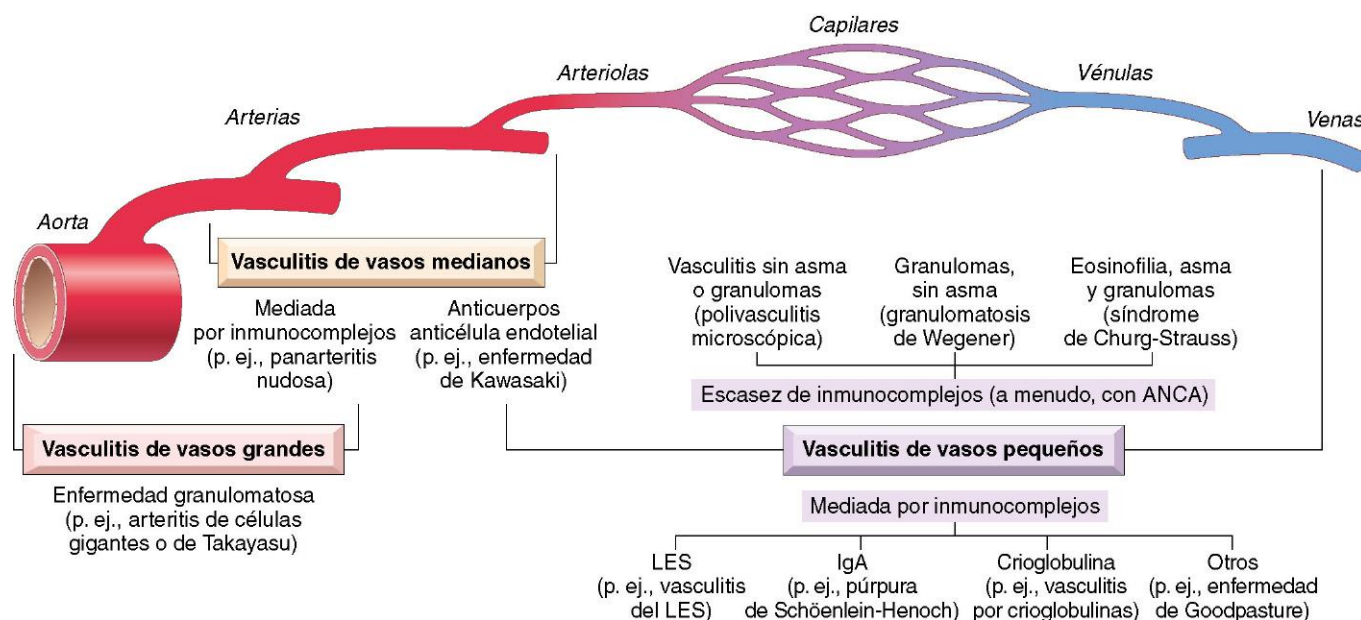


Figura 9-22 Localizaciones vasculares afectadas en las vasculitis más frecuentes y su posible etiología. Obsérvese la superposición considerable en los territorios. ANCA, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos; LES, lupus eritematoso sistémico.

(Datos tomados de Jennette JC, Falk RJ: *Nosology of primary vasculitis*. *Curr Opin Rheumatol* 19:17, 2007.)

- **Vasculitis por hipersensibilidad medicamentosa.** En algunos casos, los fármacos (p. ej., penicilina) actúan como haptenos uniéndose a las proteínas del huésped, mientras que otros fármacos son por sí mismos proteínas extrañas (p. ej., estreptocinas). En cualquier caso, los anticuerpos dirigidos contra las proteínas modificadas por el fármaco o las moléculas extrañas dan lugar a la formación de inmunocomplejos. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves y autolimitadas, o graves e incluso mortales. Las lesiones cutáneas son las más frecuentes. Siempre es importante considerar la hipersensibilidad medicamentosa como una causa de vasculitis, ya que la retirada del fármaco agresor suele conducir a la resolución del cuadro.
- **Vasculitis secundaria a infecciones.** Los anticuerpos frente a componentes microbianos pueden formar inmunocomplejos que circulan y se depositan en las lesiones vasculares. La vasculitis de hasta el 30% de los pacientes con panarteritis nudosa (v. más adelante) se puede atribuir a los inmunocomplejos formados por el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo anti-HBsAg.

Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos. Muchos pacientes con vasculitis tienen anticuerpos circulantes que reaccionan con antígenos anticitoplasma de los neutrófilos; son los denominados *anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)*. Estos constituyen un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los componentes (principalmente, enzimas) de los gránulos primarios de los neutrófilos, los lisosomas de los monocitos y las células endoteliales. Los ANCA son marcadores diagnósticos muy útiles. En general, sus títulos reflejan la gravedad del cuadro clínico y su aumento después de periodos de quiescencia predice la recaída de la enfermedad. Aunque se han descrito varios ANCA, dos son los más importantes:

- **Antiproteínasa-3 (PR3-ANCA),** conocida anteriormente como c-ANCA. El PR3 es un componente de los gránulos azurófilos de los neutrófilos que comparte homología con numerosos péptidos microbianos, lo que explicaría la aparición de los PR3-ANCA. Estos anticuerpos se asocian a granulomatosis de Wegener (v. más adelante).

- **Antimieloperoxidasa (MPO-ANCA),** conocida anteriormente como p-ANCA. El MPO es un componente de los gránulos lisosómicos que participa en la generación de radicales libres de oxígeno (v. capítulo 2). Los MPO-ANCA son inducidos por la administración de varios fármacos, especialmente propiltiouracilo, y se asocian a polivascularitis microscópica y síndrome de Churg-Strauss (v. más adelante).

La estrecha asociación entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad indica la implicación de esos anticuerpos como patógenos. Resulta interesante el hecho de que los ANCA puedan activar directamente los neutrófilos, estimulando así la liberación de especies reactivas de oxígeno y enzimas proteolíticas en los lechos vasculares que pueden inducir la lesión de las células endoteliales. Aunque los objetivos antígenicos de los ANCA son principalmente intracelulares (y, por tanto, no suelen estar accesibles a los anticuerpos circulantes), en la actualidad sabemos que los antígenos ANCA (especialmente, los PR3) se expresan constitutivamente en concentraciones bajas en la membrana plasmática o en translocaciones hacia la superficie celular en los leucocitos activados y apoptóticos.

Un mecanismo plausible para la vasculitis por ANCA seguiría la secuencia siguiente:

- Los antígenos de fármacos o de microbios por reacción cruzada inducen la formación de ANCA o, alternativamente, la expresión en la superficie de los leucocitos o la liberación de PR3 y MPO (en caso de infecciones) provoca el desarrollo de ANCA en un huésped susceptible.
- La infección, la exposición a la endotoxina o el estímulo inflamatorio consiguiente provocan la aparición de citocinas como el TNF, que regulan positivamente la expresión de superficie de PR3 y MPO en los neutrófilos y en otros tipos de células.
- Los ANCA se unen a esas células activadas por citocinas, lo que da lugar a una mayor activación de los neutrófilos.
- Los neutrófilos activados por los ANCA producen la lesión de las células endoteliales al liberar el contenido de los gránulos y las especies reactivas de oxígeno.

Los autoanticuerpos ANCA se dirigen contra los componentes celulares y no forman inmunocomplejos circulantes. Las lesiones vasculares normalmente no contienen anticuerpos y complemento demostrables, por lo que las vasculitis relacionadas con ANCA a menudo se describen como «paucimunitarias». Resulta interesante el hecho de que, en ocasiones, se observen ANCA dirigidos contra otras proteínas distintas de PR3 y MPO en pacientes que no presentan trastornos inflamatorios vasculíticos (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante y artritis reumatoide).

Anticuerpos anticélulas endoteliales. Los anticuerpos frente a las células endoteliales se encuentran en algunas vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki (como se comenta más adelante).

A continuación se revisan brevemente algunas de las vasculitis mejor conocidas, resaltándose la superposición sustancial entre las distintas entidades. Cabe destacar que muchos casos carecen de la constelación clásica de hallazgos y son difíciles de encajar en una categoría diagnóstica específica.

Arteritis de células gigantes (temporal)

La arteritis de células gigantes (temporal) es la vasculitis más frecuente en las personas de edad avanzada en países industrializados. Consiste en una inflamación crónica y normalmente granulomatosa de arterias de tamaño grande o pequeño, principalmente las que irrigan la cabeza y, especialmente, las arterias temporales. También se pueden afectar las arterias vertebrales y oftálmicas, así como la aorta (aortitis de células gigantes). Como la afectación de la arteria oftálmica puede provocar ceguera brusca y permanente, es necesario diagnosticar y tratar lo antes posible a las personas afectadas.

PATOGENIA

La mayor parte de los datos disponibles indican que la causa es la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T ante un antígeno de la pared del vaso que aún no ha sido caracterizado. A esta reacción también contribuyen citocinas proinflamatorias (especialmente, el TNF) y anticuerpos anticélulas endoteliales. La inflamación granulomatosa característica, la asociación con ciertos haplotipos de clase II del CPH y la excelente respuesta terapéutica a los corticosteroides son datos que indican su etiología inmunitaria. Sigue sin conocerse la causa de la predilección extraordinaria por la arteria temporal que se ha observado, aunque una de las hipótesis propuestas es que los vasos de varias partes del cuerpo se desarrollan a partir de unos primordios diferentes y, por tanto, pueden expresar antígenos exclusivos.

MORFOLOGÍA

En la arteritis de células gigantes las modificaciones patológicas aparecen de una forma notoriamente parcheada a lo largo de los vasos afectados. Los segmentos arteriales afectados muestran engrosamiento nodular de la íntima (y trombosis esporádicas) que reducen el diámetro de la luz y causan isquemia distal. Las lesiones clásicas muestran **inflamación granulomatosa** dentro de la media interna, centrada en la membrana elástica interna. Asimismo, se aprecia infiltrado de linfocitos y macrófagos, con células gigantes multinucleadas y **fragmentación de la lámina elástica interna** (fig. 9-23). En hasta el 25% de los

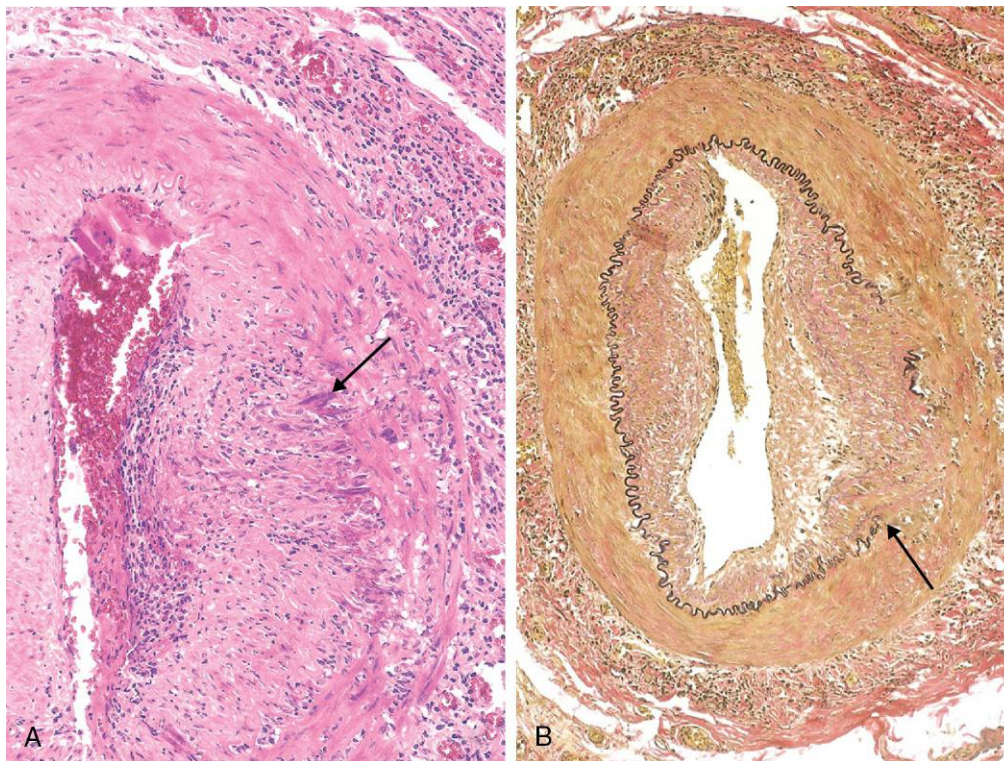


Figura 9-23 Arteritis de la temporal (células gigantes). **A.** Corte de la arteria temporal teñido con H-E que muestra células gigantes cerca de la capa elástica interna fragmentada (flecha), junto con inflamación de la media y adventicia. **B.** Al teñirse el tejido elástico, se observa la destrucción focal de la membrana elástica interna (flecha) y con adelgazamiento y cicatrización de la media. H-E, hematoxilina-eosina.

casos no hay granulomas ni células gigantes, y las lesiones solo muestran una panarteritis inespecífica con un infiltrado mixto de inflamación aguda y crónica. La cicatrización está marcada por la fibrosis de la media y de la adventicia, así como por el engrosamiento de la íntima. Es característico observar lesiones en diferentes etapas de desarrollo en la misma arteria.

Características clínicas de la arteritis de células gigantes

La arteritis temporal es infrecuente antes de los 50 años de edad. Los signos y síntomas pueden ser vagos e inespecíficos (fiebre, cansancio o pérdida de peso) o bien adoptan la forma de dolor facial o cefalea, más intensos en el territorio de la arteria temporal superficial, que es dolorosa a la palpación. Los síntomas oftálmicos (en relación con la afectación de la arteria oftálmica) aparecen bruscamente en el 50% de los pacientes y varían desde diplopía a pérdida completa de la visión. Sin embargo, el diagnóstico depende de la biopsia y de la histología, ya que la afectación de la arteritis temporal es parcheada y una biopsia negativa no excluye el diagnóstico. Los corticoesteroides o los tratamientos anti-TNF son eficaces.

Arteritis de Takayasu

La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa de arterias de tamaño grande y mediano que *se caracteriza principalmente por trastornos oculares y debilitamiento importante de los pulsos en las extremidades superiores* (de donde toma su otra denominación, *enfermedad sin pulso*). Este trastorno se manifiesta con *cicatrización transmural y engrosamiento de la aorta, en particular del cayado aórtico y de los vasos grandes, con importante estenosis de la luz en sus ramas mayores* (fig. 9-24). Las lesiones aórticas comparten muchas de las características clínicas e histológicas de la aortitis de células gigantes. En realidad, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades se establece principalmente a partir de la edad del paciente: los casos en sujetos mayores de 50 años se clasifican como aortitis de células gigantes, y los que afectan a personas menores, como aortitis de Takayasu. Aunque en el pasado se asociaron a la etnia japonesa y a ciertos haplotipos HLA, la aortitis de Takayasu tiene una distribución mundial. Es probable que la etiología sea autoinmune.

MORFOLOGÍA

Clásicamente, la arteritis de Takayasu afecta al cayado aórtico y a los vasos del mismo, aunque en un tercio de los casos también se observa la afectación del resto de la aorta y de sus ramas. En ocasiones, la afectación de la raíz aórtica causa dilatación e insuficiencia valvular aórtica. **Las arterias pulmonares están afectadas en el 50% de los pacientes y también puede afectar a las arterias renales y coronarias.** El origen de los vasos grandes puede estar muy estrechado, incluso obliterado (fig. 9-24, A y B), lo que explicaría la debilidad de las extremidades superiores y los pulsos carotídeos débiles. El cuadro histológico (fig. 9-24, C) comprende un espectro que varía desde infiltrados mononucleares en la adventicia y formación de un manguito perivascular de los vasos vasculares hasta una inflamación mononuclear transmural intensa o una inflamación granulomatosa, con abundantes células gigantes y necrosis parcheada de la media. La inflamación se asocia al engrosamiento irregular de la pared del vaso, hiperplasia de la íntima y fibrosis de la adventicia.

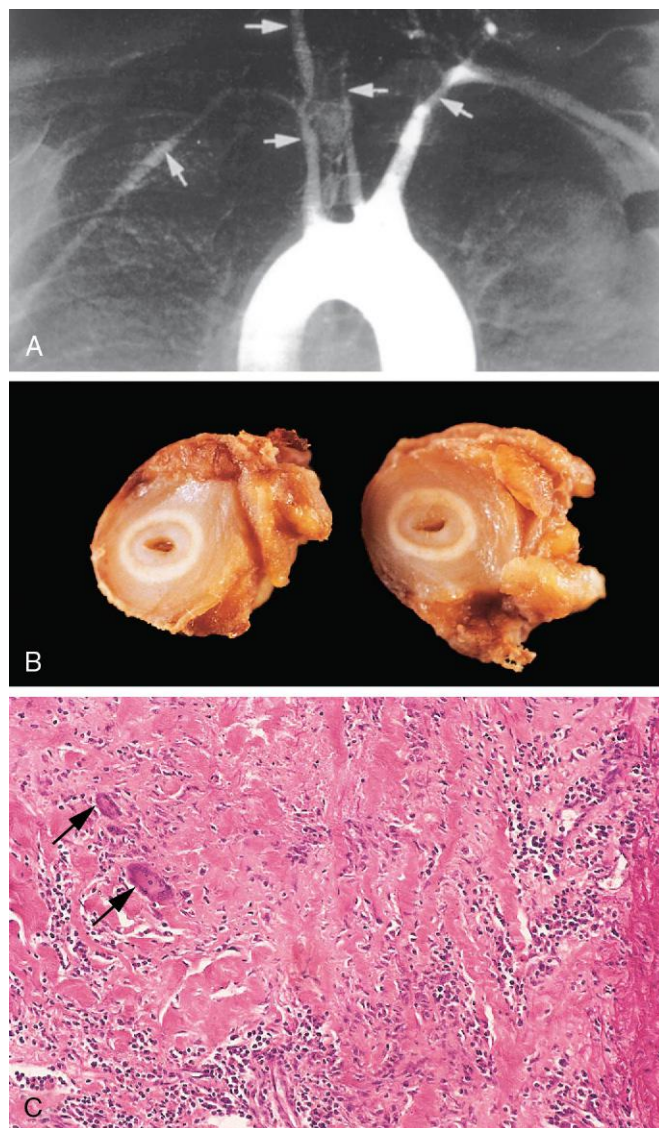


Figura 9-24 Arteritis de Takayasu. **A.** Angiografía del cayado aórtico que muestra el descenso del flujo del medio de contraste hacia los grandes vasos y estenosis del tronco braquiocéfálico y de las arterias carótida y subclavia (flechas). **B.** Cortes transversales de la arteria carótida derecha del paciente mostrado en **A** que evidencian el importante engrosamiento de la íntima y la estenosis de la luz. Los círculos blancos señalan la pared original del vaso; el núcleo interior de tejido pardo corresponde a la zona de la hiperplasia de la íntima. **C.** Aspecto histológico de la aortitis de Takayasu que muestra la destrucción y la fibrosis de la capa media arterial asociada a infiltrados mononucleares y a células gigantes inflamatorias (flechas).

Características clínicas de la aortitis de Takayasu

En general, los signos y síntomas iniciales son inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso y fiebre. Al avanzar la enfermedad, aparecen los signos y síntomas vasculares y predominan en el cuadro clínico, con descenso de la presión arterial y de la intensidad del pulso en la extremidad superior, defectos neurológicos y trastornos oculares, como defectos en el campo visual, hemorragias de retina y ceguera total. La enfermedad de la aorta distal puede manifestarse como claudicación de las piernas, y la afectación de la arteria pulmonar puede causar hipertensión pulmonar. La estenosis del orificio de salida coronario puede provocar infarto de miocardio y la afectación de las arterias renales causa hipertensión sistémica en la mitad de los pacientes. La evolución de la enfermedad es variable.

Algunos casos evolucionan con rapidez, mientras que otros se mantienen quiescentes después de 1-2 años. En este último caso, la supervivencia a largo plazo es posible, aunque con defectos visuales o neurológicos.

Panarteritis nudosa

La panarteritis nudosa (PAN) es una vasculitis sistémica de *arterias musculares de tamaño pequeño o mediano* que normalmente afecta a los vasos renales y viscerales, con respeto de la circulación pulmonar. No guarda relación con los ANCA, aunque un tercio de los pacientes tienen infección crónica por hepatitis B que induce la formación de inmunocomplejos que contienen antígenos de la hepatitis B, los cuales se depositan en los vasos afectados. La causa se desconoce en los demás casos.

MORFOLOGÍA

La PAN clásica es una **inflamación necrosante transmural segmentaria de arterias pequeñas y medianas**, a menudo con trombosis superpuesta. En orden descendente de frecuencia, resultan afectados los riñones, el corazón, el hígado y el tubo digestivo. Las lesiones solo afectan a una parte de la circunferencia del vaso y tienen predilección por los puntos de ramificación. El deterioro de la perfusión puede provocar ulceraciones, infartos, atrofia isquémica o hemorragias en el territorio de los vasos afectados. El proceso inflamatorio también debilita la pared arterial, lo que provoca aneurismas y rotura.

En la fase aguda se aprecia el infiltrado inflamatorio mixto transmural compuesto por neutrófilos y células mononucleares, con frecuencia acompañado por **necrosis fibrinoide** y trombosis luminal (fig. 9-25). Las lesiones más antiguas muestran el engrosamiento fibroso de la pared del vaso que se extiende por la adventicia. Típicamente, **coexisten todas las etapas de actividad** (desde la fase inicial a la tardía) en vasos distintos, o incluso en el mismo, lo que indicaría agresiones patógenas en curso y de repetición.

Características clínicas de la PAN

La PAN es principalmente una enfermedad de adultos jóvenes, pero puede presentarse a cualquier edad. La evolución clínica varía entre aguda y crónica, aunque suele ser episódica con

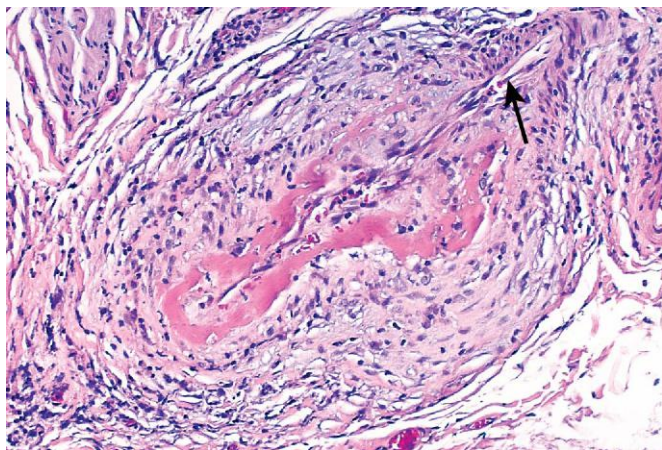


Figura 9-25 Panarteritis nudosa asociada a necrosis fibrinoide segmentaria y oclusión trombótica de una arteria pequeña. Obsérvese que parte del vaso (parte superior derecha, flecha) no está afectada.

(Por cortesía de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

intervalos prolongados sin síntomas. Los hallazgos sistémicos (malestar, fiebre y pérdida de peso) no son específicos y la afectación vascular está muy dispersa, así que las manifestaciones clínicas son variadas y desconcertantes. Una presentación «clásica» puede afectar a una combinación de hipertensión de evolución acelerada rápida debida a la afectación de la arteria renal, a dolor abdominal y a la presencia de heces sanguinolentas causadas por las lesiones vasculares del tubo digestivo, dolores y molestias musculares difusos y neuritis periférica, que afectan predominantemente a los nervios motores. La afectación renal a menudo es prominente y constituye una causa mayor de muerte en esos pacientes. Si no se trata, la PAN es mortal, aunque la inmunodepresión permite alcanzar tasas de remisión o curación en el 90% de los casos.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad aguda febril, por lo general autolimitada, de la primera y segunda infancias (el 80% de los pacientes son menores de 4 años de edad) que se asocia a arteritis de los vasos grandes o medianos. *Su importancia clínica radica en que las arterias coronarias resultan afectadas.* La arteritis coronaria puede causar aneurismas hasta que se produce su rotura o trombosis y da lugar a un infarto de miocardio. Descrita originalmente en Japón, sabemos que, en la actualidad, la enfermedad puede detectarse en EE. UU. y cualquier otro país.

En las personas con susceptibilidad genética, se ha propuesto que hay varios agentes infecciosos (principalmente víricos) que desencadenan la enfermedad. La vasculitis puede dar lugar a una respuesta de hipersensibilidad diferida dirigida contra antígenos vasculares de reacción cruzada o antígenos vasculares nuevos aún no descubiertos. La producción de citocinas y la activación de linfocitos B policlonales dan lugar, a continuación, a la producción de autoanticuerpos frente a las células endoteliales y a las musculares lisas, lo que precipita la vasculitis.

MORFOLOGÍA

La vasculitis se parece a la que se observa en la panarteritis nudosa. Existe un infiltrado inflamatorio transmural denso, aunque, en general, la necrosis fibrinoide es menos prominente que en la panarteritis nudosa. La vasculitis aguda remite de manera espontánea o en respuesta al tratamiento, pero puede sobrevenir la formación de un aneurisma como consecuencia del daño de la pared. Al igual que en otras arteritis, las lesiones cicatrizadas también pueden mostrar engrosamiento obstructivo de la íntima. Las anomalías patológicas fuera del sistema cardiovascular apenas tienen trascendencia clínica.

Características clínicas de la enfermedad de Kawasaki

Habitualmente, la enfermedad de Kawasaki se manifiesta con eritema conjuntival y oral y formación de ampollas, edema de las manos y pies, eritema de palmas y plantas, y exantema con descamación y aumento de tamaño del ganglio linfático cervical (de donde toma su otra denominación, *síndrome mucocutáneo con linfadenopatías*). Aproximadamente en el 20% de los pacientes no tratados quedan secuelas cardiovasculares, que varían de arteritis coronaria asintomática a ectasia de la arteria coronaria a aneurisma grande en la arteria coronaria (7-8 mm de diámetro) con rotura o trombosis, infarto de miocardio y muerte súbita. La tasa de enfermedad arterial coronaria sintomática se reduce al 4% con la administración de inmunoglobulinas intravenosas y ácido acetilsalicílico.

Polivascularitis microscópica

La polivascularitis microscópica es una *vasculitis necrosante* que, en general, afecta a los capilares, así como a pequeñas arteriolas y vénulas. También se denomina *vasculitis por hipersensibilidad* o *vasculitis leucocitoclástica*. A diferencia de la *panarteritis nudosa*, todas las lesiones de la polivascularitis microscópica tienden a tener el mismo tiempo de evolución en un paciente dado. Pueden resultar afectados la piel, las mucosas, los pulmones, el cerebro, el corazón, el tubo digestivo, los riñones y los músculos. La *glomerulonefritis necrosante* (observada en el 90% de los pacientes) y la *capilaritis pulmonar* son particularmente frecuentes. La vasculitis microscópica puede ser una característica de varios trastornos inmunitarios, como la púrpura de Schönlein-Henoch, la crioglobulinemia mixta esencial o la vasculitis asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

En algunos casos, se ha propuesto la participación de las respuestas de anticuerpos ante antígenos, como fármacos (p. ej., penicilina), microorganismos (p. ej., estreptococos) o proteínas heterólogas o tumorales. Esas reacciones pueden provocar el depósito de inmunocomplejos o activar respuestas inmunitarias secundarias (p. ej., desarrollo de ANCA), que son patógenos. De hecho, la mayoría de los casos se asocian a MPO-ANCA. Es probable que el reclutamiento y la activación de los neutrófilos dentro de los lechos vasculares afectados causen las manifestaciones de la enfermedad.

MORFOLOGÍA

La polivascularitis microscópica se caracteriza por **necrosis fibrinoide segmentaria de la media con lesiones necrosantes transmurales focales**, con ausencia de inflamación granulomatosa. Esas lesiones se parecen a las de la panarteritis nudosa, aunque con respecto de las arterias medianas y grandes; por tanto, los infartos macroscópicos son poco frecuentes. En algunas áreas (normalmente, las vénulas poscapilares) solo se produce un infiltrado de neutrófilos que, con frecuencia, están fragmentados, motivo por el que se conoce como **vasculitis leucocitoclástica** (fig. 9-26, A). Aunque se puede demostrar la presencia de inmunoglobulinas y componentes del complemento en las lesiones cutáneas iniciales, la mayoría de las lesiones son «paucimunitarias» (es decir, muestran pocos anticuerpos o ninguno).

Características clínicas de la polivascularitis microscópica

Dependiendo del lecho vascular, las características más importantes son hemoptisis, hematuria, proteinuria, dolor o hemorragia abdominal, dolor muscular o debilidad y púrpura cutánea palpable. A excepción de los pacientes con afectación diseminada renal o en el sistema nervioso central, la inmunodepresión y la retirada del agente agresor inducen remisiones duraderas.

Granulomatosis de Wegener

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrosante que se caracteriza por una tríada específica de hallazgos:

- *Granulomas* en los pulmones y/o en las vías respiratorias altas (oídos, nariz, senos y garganta)
- *Vasculitis* de vasos pequeños o medianos (capilares, vénulas, arteriolas y arterias), más prominente en los pulmones y en las vías respiratorias altas
- *Glomerulonefritis*

Las formas «limitadas» de la enfermedad se pueden restringir al aparato respiratorio. Por el contrario, una forma diseminada de la enfermedad puede afectar a los ojos, a la piel y a otros órganos, principalmente el corazón. Por la clínica, es similar a una panarteritis nudosa, con la característica añadida de la afectación respiratoria.

La granulomatosis de Wegener podría iniciarse como una respuesta de hipersensibilidad celular dirigida contra agentes infecciosos inhalados o antígenos ambientales. Los PR3-ANCA están presentes en casi el 95% de los casos y probablemente dirijan la lesión tisular posterior. También son marcadores útiles de la actividad de la enfermedad. Las concentraciones de ANCA disminuyen drásticamente después del tratamiento inmunodepresor, mientras que el aumento de esos títulos predice la recaída.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de las vías respiratorias altas varían desde una sinusitis granulomatosa hasta lesiones ulceradas en la nariz, en el paladar o en la faringe. Los hallazgos pulmonares también son variados, desde infiltrados parenquimatosos difusos a

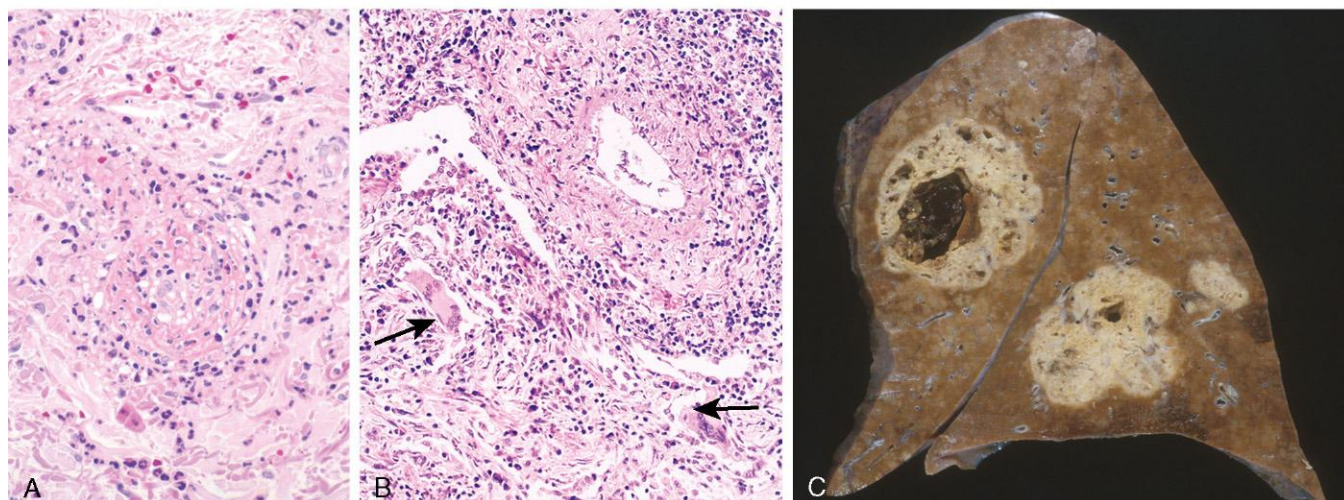


Figura 9-26 Vasculitis de vasos pequeños asociada a ANCA. **A.** Polivascularitis microscópica (vasculitis leucocitoclástica) con neutrófilos fragmentados en la pared engrosada del vaso. **B y C.** Granulomatosis de Wegener. **B.** Vasculitis de una arteria pequeña con inflamación granulomatosa adyacente que contiene células gigantes (flechas). **C.** Pulmón de un paciente con granulomatosis de Wegener, que muestra las lesiones granulares grandes con cavidades.

(A, por cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C, por cortesía de Sidney Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

nódulos granulomatosos. Existe una **vasculitis granulomatosa multifocal necrosante con proliferación de fibroblastos circundantes** (fig. 9-26, B). Varios granulomas pueden fusionarse para producir nódulos con una cavitación central que son visibles en las radiografías (v. fig. 9-26, B). La destrucción de los vasos puede conducir a hemorragia y hemoptisis. Finalmente, las lesiones evolucionarán a fibrosis progresiva y organización.

Las **lesiones renales** varían desde la necrosis glomerular focal leve con trombosis de asas capilares glomerulares aisladas (**glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria**) a lesiones glomerulares más avanzadas con necrosis difusa y proliferación de las células parietales, formando semilunas epiteliales (**glomerulonefritis en semilunas**) (v. capítulo 13).

Características clínicas de la granulomatosis de Wegener

El paciente típico es un hombre de 40 años, aunque también puede afectar a personas de otras edades. Las presentaciones clásicas consisten en neumonitis bilateral con nódulos y lesiones cavitarias (95%), sinusitis crónica (90%), ulceraciones de la mucosa de la nasofaringe (75%) y nefropatía (80%). Los pacientes con afectación renal leve pueden presentar solo hematuria y proteinuria que responden al tratamiento, mientras que una enfermedad más grave permite pronosticar una insuficiencia renal rápidamente progresiva. Asimismo, pueden observarse exantema, mialgias, afectación articular, neuritis y fiebre. Sin tratamiento, la mortalidad en 1 año es del 80%. El tratamiento con corticoesteroides, ciclofosfamida, inhibidores del TNF y anticuerpos antilinfocitos B (rituximab) mejora considerablemente el cuadro clínico. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con granulomatosis de Wegener sobreviven, pero se mantiene un riesgo alto de recidivas que, en último término, pueden conducir a la insuficiencia renal.

Síndrome de Churg-Strauss

El *síndrome de Churg-Strauss* (también llamado granulomatosis y vasculitis alérgica) es una *vasculitis necrosante de vasos pequeños que se asocia a asma, rinitis alérgica, infiltrados pulmonares, eosinofilia periférica, granulomas necrosantes extravasculares y un infiltrado llamativo de eosinófilos en los vasos y tejidos perivasculares*. Se trata de un trastorno infrecuente que afecta a una persona por cada millón de habitantes. Las principales asociaciones son la afectación cutánea (con púrpura palpable), las hemorragias digestivas y la nefropatía (principalmente como glomeruloesclerosis focal y segmentaria). La citotoxicidad producida por los infiltrados eosinófilos en el miocardio a menudo conduce a una miocardiopatía. La afectación cardíaca aparece en el 60% de los casos y es una causa mayor de morbilidad y muerte.

El síndrome de Churg-Strauss puede derivar de la «hiperrespuesta» a algunos estímulos alérgicos que normalmente son inocuos. En una minoría de casos se detectan MPO-ANCA, lo que indicaría que la patogenia del trastorno es heterogénea. Las lesiones vasculares difieren de las observadas en la panarteritis nudosa o la polivascularitis microscópica, en virtud de la presencia de *granulomas y eosinófilos*.

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

La *tromboangitis obliterante* (enfermedad de Buerger) es un trastorno claramente diferenciado que con frecuencia provoca una insuficiencia vascular grave y gangrena de las extremidades. Se caracteriza por inflamación focal aguda y crónica de las arterias pequeñas y medianas, en especial de las tibiales y radiales, asociada a trombosis. En ocasiones, puede producirse

su extensión secundaria a las venas y nervios adyacentes. La enfermedad de Buerger aparece casi exclusivamente en fumadores importantes y, por lo general, se desarrolla antes de los 35 años.

La etiología es desconocida. Se sospecha una toxicidad directa en las células endoteliales de algunos de los componentes del tabaco, o bien un compuesto reactivo del mismo puede modificar los componentes de la pared del vaso e inducir una respuesta inmunitaria. De hecho, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Buerger son hipersensibles a los extractos de tabaco. El aumento de su prevalencia en ciertos grupos étnicos (Israel, subcontinente indio, Japón) y la asociación con determinados haplotipos HLA indican una predilección genética.

MORFOLOGÍA

En la tromboangitis obliterante existe una **vasculitis transmural segmentaria aguda y crónica de arterias pequeñas y medianas**, predominantemente en las extremidades. En las primeras etapas, los infiltrados inflamatorios mixtos se acompañan de trombosis luminal. En ocasiones también pueden verse **microabscesos pequeños**, a veces con inflamación granulomatosa en sus bordes (fig. 9-27). A menudo la inflamación se extiende hacia las venas y los nervios contiguos (una característica que es infrecuente en otras formas de vasculitis). Con el tiempo, los trombos se pueden organizar y recanalizar y, finalmente, la arteria y las estructuras adyacentes quedan encerradas en un tejido fibroso.

Características clínicas de la enfermedad de Buerger

Las primeras manifestaciones consisten en un fenómeno de Raynaud inducido por el frío, dolor en el empeine inducido por el ejercicio (*claudicación del empeine*) y flebitis nodular superficial (inflamación venosa). La insuficiencia vascular de la enfermedad de Buerger tiende a acompañarse de un dolor intenso —incluso en reposo— que procede, indudablemente, de la afectación neural. Pueden desarrollarse ulceraciones crónicas en la extremidad y progresivas en el tiempo (en ocasiones, vertiginosamente) hasta que aparece una gangrena franca. El abandono del tabaquismo en las primeras etapas de la enfermedad a menudo mejora las crisis posteriores, aunque una vez establecidas las lesiones vasculares no responden a dicha medida.

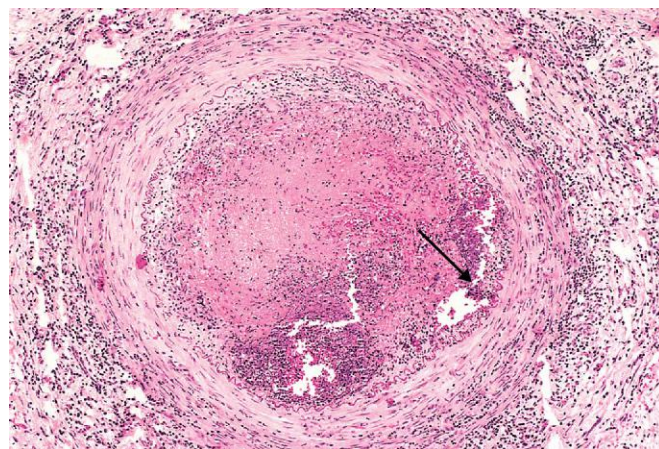


Figura 9-27 Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). La luz está ocluida por un trombo que contiene absceso (flecha) y la pared del vaso está infiltrada por leucocitos.

Vasculitis asociada a otros trastornos no infecciosos

Muchas otras enfermedades, incluidos procesos malignos y trastornos inmunitarios como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y la púrpura de Schönlein-Henoch, pueden acompañarse de una vasculitis, similar a la de hipersensibilidad o a la PAN clásica. La *vasculitis reumatoide* puede presentarse en pacientes con artritis reumatoide grave de larga evolución. Puede producir aortitis de trascendencia clínica, pero normalmente afecta a arterias pequeñas y medianas, y provoca un infarto visceral. La vinculación de las vasculitis con los trastornos específicos puede tener implicaciones terapéuticas importantes. Por ejemplo, aunque los síndromes clásicos con inmunocomplejos, la *vasculitis lúpica* y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, pueden compartir características morfológicas, el primero requiere tratamiento antiinflamatorio, mientras que en el segundo está indicada la anticoagulación.

Vasculitis infecciosa

La arteritis localizada puede deberse a la invasión directa de las arterias por agentes infecciosos, por lo general, bacterias u hongos y en particular, especies de *Aspergillus* y *Mucor*. La invasión vascular puede formar parte de una infección tisular más general (p. ej., neumonía bacteriana o tejido adyacente a los abscesos) o, con menor frecuencia, aparecer por la diseminación hematógena de las bacterias durante la septicemia o la embolización desde una endocarditis infecciosa.

Las infecciones vasculares pueden debilitar las paredes arteriales y culminan en *aneurismas micóticos* (v. anteriormente) o pueden inducir trombosis e infarto. Por este mecanismo, la inflamación de los vasos en la meningitis bacteriana puede causar trombosis e infarto y, finalmente, extenderse desde una infección subaracnoidea hasta el parénquima cerebral.

RESUMEN

Vasculitis

- La vasculitis se define como la inflamación de las paredes del vaso. Con frecuencia se asocia a manifestaciones sistémicas (incluidos fiebre, malestar, mialgias y artralgias) y disfunción de órganos que dependen del patrón de la afectación vascular.
- La vasculitis puede ser consecuencia de infecciones, pero con mayor frecuencia tiene una base inmunitaria, como depósito de inmunocomplejos, anticuerpos antineutrófilos (ANCA) o anticuerpos anticélulas endoteliales.
- Diferentes formas de vasculitis tienden a afectar específicamente a vasos de un calibre y localización concretos (v. fig. 9-22).

TRASTORNOS POR HIPERREACTIVIDAD DE LOS VASOS SANGUÍNEOS

Varios trastornos se caracterizan por una vasoconstricción inadecuada o exagerada de los vasos sanguíneos.

Fenómeno de Raynaud

El *fenómeno de Raynaud* es consecuencia de una vasoconstricción exagerada de arterias y arteriolas en las extremidades, en particular en los dedos de las manos y los pies, pero en ocasiones

también en la nariz, los lóbulos de las orejas o los labios. La restricción del flujo sanguíneo induce palidez o cianosis de forma paroxística. Los dedos afectados suelen mostrar cambios de color «rojo, blanco y azul» desde la zona proximal a la distal, como un reflejo de la vasodilatación proximal, de la vasoconstricción central y de la cianosis más distal, respectivamente. El fenómeno de Raynaud puede ser primario o secundario a otros trastornos.

El *fenómeno de Raynaud primario* (en el pasado conocido como enfermedad de Raynaud) se debe a respuestas vasomotoras centrales y locales exageradas ante el frío o la emoción. Afecta del 3 al 5% de la población general y tiene cierta predilección por mujeres jóvenes. No hay cambios estructurales en las paredes arteriales, excepto al final de la evolución, cuando puede aparecer engrosamiento de la íntima. En general, la evolución es benigna, pero, en casos crónicos, puede producirse atrofia de la piel, de tejidos subcutáneos y de músculos. La ulceración y la gangrena isquémica son infrecuentes.

El *fenómeno de Raynaud secundario* consiste en la insuficiencia vascular debida a la enfermedad arterial causada por otras afecciones, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la enfermedad de Buerger o, incluso, la propia aterosclerosis (v. más adelante). De hecho, debe evaluarse la presencia de todas esas causas primarias en todos los pacientes con fenómeno de Raynaud, ya que este puede ser su primera manifestación.

Vasoespasmos de los vasos miocárdicos

La constricción excesiva de las arterias o arteriolas puede causar isquemia y vasoespasmos persistentes e, incluso, conducir a un infarto tisular. Además de la hiperreactividad intrínseca de las células musculares lisas de la capa media, descrita anteriormente al comentar la enfermedad de Raynaud primaria, es posible que las concentraciones altas de mediadores vasoactivos precipiten la contracción vascular prolongada. Estos agentes pueden ser endógenos (p. ej., adrenalina liberada por los feocromocitomas) o exógenos (cocaína o fenilefrina). El aumento de la hormona tiroidea causa un efecto similar al aumentar la sensibilidad de los vasos a las catecolaminas circulantes, mientras que los autoanticuerpos y los linfocitos T en la esclerodermia (v. capítulo 4) pueden provocar inestabilidad y vasoespasmos. La atenuación de la liberación de las catecolaminas puede ocasionar un vasoespasmos patológico en algunas personas susceptibles al estrés psicológico extremo.

Cuando el vasoespasmos de los lechos cardíacos arteriales o arteriolas (el denominado *Raynaud cardíaco*) tiene una duración suficientemente larga (20-30 min) se produce un infarto de miocardio. La elevación de las concentraciones de catecolaminas también puede aumentar la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, exacerbando así la isquemia causada por el vasoespasmos. El desenlace puede ser la muerte súbita cardíaca (probablemente causada por una arritmia mortal) o una miocardiopatía isquémica dilatada, la denominada *miocardiopatía de takotsubo* (también llamada «síndrome del corazón roto», debido a su asociación con la presión emocional). Los hallazgos histológicos en los casos agudos pueden incluir áreas microscópicas de necrosis caracterizadas por la hipercontracción de los miocitos (*necrosis en bandas de contracción*) (v. capítulo 10). En los casos subagudos y crónicos pueden verse focos microscópicos de tejidos de granulación o cicatriciales.

VENAS Y VASOS LINFÁTICOS

Las venas varicosas y la flebotrombosis/tromboflebitis son responsables de al menos el 90% de los casos de una enfermedad venosa de trascendencia clínica.

Venas varicosas de las extremidades

Las venas varicosas son venas con dilataciones tortuosas anómalas que se producen como consecuencia del aumento crónico de las presiones intraluminales y del debilitamiento del soporte de la pared del vaso. Normalmente afectan a las *venas superficiales* de las extremidades inferiores, en las que hasta el 20% de los hombres y un tercio de las mujeres desarrollan venas varicosas. La obesidad aumenta el riesgo, y la mayor incidencia en mujeres parece reflejar la elevación prolongada de la presión venosa causada por la compresión de la vena cava inferior por el útero grávido durante la gestación. También existe una tendencia familiar a la aparición de varicosidades prematuras.

Características clínicas de las venas varicosas

La dilatación varicosa hace que las válvulas venosas se tornen incompetentes y provoca la estasis sanguínea consecuente en la extremidad inferior, con congestión, edema, dolor y trombosis. Las secuelas más incapacitantes son el edema persistente de la extremidad inferior y los problemas cutáneos isquémicos secundarios, como la *dermatitis por estasis* y las *ulceraciones*. Estas últimas pueden convertirse en *úlceras varicosas* crónicas como consecuencia de la mala cicatrización de la herida y de las infecciones superpuestas. Cabe destacar que la *embolia desde esas venas superficiales es muy infrecuente, un comportamiento opuesto al de las embolias relativamente frecuentes que surgen de las venas profundas trombosadas* (v. capítulo 3).

Varicosidades en otras localizaciones

Las dilataciones venosas de otras dos localizaciones merecen una atención especial:

- *Varices esofágicas*. La cirrosis hepática (y, con menor frecuencia, la obstrucción de la vena porta o la trombosis de la vena hepática) provoca hipertensión de la vena porta (v. capítulo 15), que, a su vez, induce la apertura de las derivaciones portosistémicas y aumenta el flujo sanguíneo hacia las venas de la unión gastroesofágica (da lugar a las *varices esofágicas*), el recto (provoca *hemorroides*) y las venas periumbilicales de la pared abdominal (con la aparición de la *cabeza de medusa*). Las varices esofágicas son las más trascendentes, ya que tiende a producirse su rotura en caso de una hemorragia digestiva alta masiva (incluso mortal).
- Las *hemorroides* son dilataciones varicosas del plexo venoso en la unión anorrectal como consecuencia de la congestión pélvica prolongada en relación con el embarazo o el esfuerzo de la defecación. Las hemorroides causan hemorragias y son propensas a la trombosis y a la ulceración dolorosa.

Tromboflebitis y flebotrombosis

La *trombosis de las venas profundas de la pierna es la causa de más del 90% de los casos de tromboflebitis y flebotrombosis*. Estos dos términos son intercambiables en la mayor parte de los casos que cursan con trombosis venosa e inflamación. Otras localizaciones en las que se pueden formar trombos venosos son el plexo venoso periprostático en los hombres y el plexo venoso pélvico en las mujeres, además de las venas grandes craneales y los senos de la dura (especialmente en caso de infección o inflamación). Las infecciones peritoneales, como la peritonitis, la apendicitis, la salpingitis y los abscesos pélvicos, además de otras afecciones que implican hipercoagulabilidad (p. ej., policitemia vera) (v. capítulo 11), también pueden provocar trombosis de la vena porta.

En la trombosis venosa profunda (TVP) de las piernas, la *inmovilización prolongada que provoca estasis venosa es el factor*

de riesgo más importante. Esta situación puede darse en caso de reposo en cama prolongado o incluso por permanecer sentado en los viajes en avión o automóvil de larga duración. El estado postoperatorio es otro factor de riesgo independiente de TVP, al igual que la insuficiencia cardíaca congestiva, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y la obesidad. Los defectos hereditarios de los factores de coagulación (v. capítulo 3) predisponen a menudo a las personas afectadas al desarrollo de tromboflebitis. Los trombos venosos pueden ser consecuencia de la elaboración de factores procoagulantes por parte de tumores malignos (v. capítulo 5). El estado hipercoagulable resultante puede manifestarse como trombos evanescentes en diferentes lechos vasculares en distintos momentos, lo que provoca lo que se ha dado en llamar *tromboflebitis migratoria o síndrome de Trousseau*.

Los trombos de las piernas tienden a producir pocos signos o síntomas fiables, o más bien, ninguno. Cuando aparecen, las manifestaciones locales consisten en edema distal, cianosis, dilatación de venas superficiales, calor, sensibilidad, enrojecimiento, tumefacción y dolor. En algunos casos, el dolor puede ser provocado por la presión sobre las venas afectadas, apretando los músculos de la pantorrilla o forzando la dorsiflexión del pie (*signo de Homan*). Sin embargo, a menudo no se observan síntomas, en especial en pacientes encamados, pero la *ausencia de signos o síntomas no excluye la TVP*.

La *embolia de pulmón es una complicación clínica grave y frecuente de la TVP* (v. capítulo 3), como consecuencia de la fragmentación o del desprendimiento de un trombo venoso. En muchos casos, la *primera manifestación de la tromboflebitis es la embolia pulmonar*. En función del tamaño y del número de émbolos, el pronóstico puede variar desde la resolución sin síntomas hasta la muerte.

Síndromes de las venas cavas superior e inferior

Generalmente, el *síndrome de la vena cava superior* es secundario a neoplasias que comprimen o invaden la vena cava superior, como el carcinoma broncogénico o un linfoma mediastínico. La obstrucción resultante produce un complejo clínico característico, consistente en una intensa dilatación de las venas de la cabeza, del cuello y de los brazos asociada a cianosis. También puede observarse la compresión de los vasos pulmonares, la cual causa dificultad respiratoria.

El *síndrome de la vena cava inferior* puede deberse a neoplasias que comprimen o invaden la vena cava inferior o por trombos procedentes de venas hepáticas, renales o de extremidades inferiores, que se propagan proximalmente. Algunas neoplasias —en particular, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales— muestran una marcada tendencia a crecer dentro de las venas y pueden llegar a ocluir la vena cava inferior. La obstrucción de la vena cava inferior induce un edema intenso en la extremidad inferior con distensión de venas colaterales superficiales en la parte inferior del abdomen y —en caso de afectación de la vena renal— proteinuria intensa.

Linfangitis y linfoedema

Los trastornos primarios de los vasos linfáticos son muy infrecuentes. Mucho más habitual es su afectación secundaria por otros procesos inflamatorios, infecciosos o malignos.

La *linfangitis* se refiere a un proceso inflamatorio agudo causado por la diseminación bacteriana en los vasos linfáticos, como se comentó en el capítulo 2. Clínicamente, los vasos linfáticos inflamados se aprecian como *estrías subcutáneas enrojecidas y dolorosas*, asociadas, por lo general, al aumento de la sensibilidad en los ganglios linfáticos de drenaje (*linfadenitis aguda*). Si las

bacterias no quedan contenidas dentro de los ganglios linfáticos, pueden pasar a la circulación venosa y provocar bacteriemia o septicemia.

El *linfoedema primario* puede aparecer como un defecto congénito aislado (linfoedema congénito simple) o, como sucede en la *enfermedad familiar de Milroy* (linfoedema congénito heredo-familiar), como consecuencia de la agenesia o hipoplasia de los vasos linfáticos. El *linfoedema secundario u obstructivo* se debe a la acumulación del líquido intersticial en un linfático obstruido que antes era normal, ya que la obstrucción puede dar lugar a varios trastornos o afecciones:

- Tumores que afectan a los canales linfáticos o a los ganglios linfáticos regionales
- Procedimientos quirúrgicos que seccionan las conexiones linfáticas (p. ej., ganglios linfáticos axilares en la mastectomía radical)
- Fibrosis posradiación
- Filariasis
- Trombosis y cicatrización postinflamatorias

Con independencia de la causa, en el linfoedema aumenta la presión hidrostática en los vasos linfáticos distales a la obstrucción y se produce el edema. A su vez, el edema crónico puede provocar el depósito de MEC y fibrosis, lo que da lugar a *induración intensa* o aspecto en *piel de naranja* de la piel subyacente. Finalmente, la perfusión inadecuada de los tejidos puede ocasionar ulceración cutánea. La rotura de los vasos linfáticos dilatados, normalmente después de la obstrucción por una masa tumoral infiltrante, puede provocar acumulaciones lechosas de linfa en varios espacios y, en función de ellos, recibe el nombre de *ascitis quilosa* (abdomen), *quilotórax* y *quilo-pericardio*.

TUMORES

Los tumores de los vasos sanguíneos y linfáticos comprenden los hemangiomas comunes benignos, las neoplasias agresivas localmente que metastatizan raras veces y los angiosarcomas, unos tumores tan malignos como infrecuentes (tabla 9-4). Los tumores primarios de los vasos grandes (aorta, arteria pulmonar y vena cava) también son muy poco habituales y se corresponden, principalmente, con sarcomas. Asimismo, es posible que las malformaciones congénitas o del desarrollo y las proliferaciones vasculares reactivas no neoplásicas (p. ej., *angiomatosis bacilar*) se manifiesten como lesiones de tipo tumoral.

Las neoplasias vasculares pueden originarse a partir del endotelio (p. ej., hemangiomas, linfangiomas y angiosarcomas) o de las células que soportan o rodean los vasos sanguíneos (p. ej., tumores glómicos). Aunque, por lo general, el hemangioma benigno se puede distinguir con facilidad de un angiosarcoma anaplásico de gran malignidad, puede resultar complicado diferenciar la forma benigna de la maligna. Las reglas generales son las siguientes:

- Los tumores benignos suelen contener canales vasculares evidentes llenos de células sanguíneas o linfa y están revestidos de una monocapa de células endoteliales de aspecto normal.
- Los tumores malignos presentan una celularidad más abundante, con atipias citológicas, de carácter proliferativo y, por lo general, no forman vasos bien organizados. La confirmación del origen endotelial de tales proliferaciones puede requerir la detección inmunohistoquímica de las células endoteliales utilizando marcadores específicos, como CD31 o factor von Willebrand.

Dado que son tumores derivados de células endoteliales sin regulación, se está estudiando la posibilidad de controlar su

Tabla 9-4 Clasificación de tumores vasculares y afecciones de tipo tumoral

Neoplasias benignas, afecciones del desarrollo y adquiridas
Hemangioma
Hemangioma capilar
Hemangioma cavernoso
Granuloma piógeno
Linfangioma
Linfangioma simple (capilar)
Linfangioma cavernoso (higroma quístico)
Tumor glómico
Ectasias vasculares
Nevus flammeus
Telangiectasia en araña (araña arterial)
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu)
Proliferaciones vasculares reactivas
Angiomatosis bacilar
Neoplasias de malignidad intermedia
Sarcoma de Kaposi
Hemangioendotelioma
Neoplasias malignas
Angiosarcoma

crecimiento con inhibidores de la formación de vasos sanguíneos (factores antiangiogénicos).

Tumores y afecciones de tipo tumoral benignos

Ectasia vascular

Ectasia es un término genérico aplicable a cualquier dilatación local de una estructura, mientras que *telangiectasia* se utiliza para describir una dilatación permanente de vasos pequeños preexistentes (capilares, vénulas y arteriolas, por lo general en la piel o mucosas) que forma una lesión roja discreta. Esas lesiones pueden ser congénitas o adquiridas y *no son neoplasias verdaderas*.

- El *nevus flammeus* (un «antojo»), la forma más frecuente de ectasia vascular, es una lesión plana de color rosa o morado intenso que aparece en la cara o el cuello por la acumulación de vasos dilatados. La mayoría de ellas involucionan espontáneamente con el tiempo.
- La denominada *mancha en vino de Oporto* es una forma especial de *nevus flammeus*. Estas lesiones tienden a crecer durante la infancia, en ellas se produce el engrosamiento de la piel de la superficie y no se desvanecen con el tiempo. Cuando estas lesiones aparecen en el territorio del nervio trigémino, se asocian a un *síndrome de Sturge-Weber* (también se denomina *angiomatosis encefalotrigeminal*). Se trata de un trastorno congénito poco frecuente asociado a nevo rojo vinoso, angiomatosis homolaterales en las leptomeninges corticales, retraso mental, convulsiones, hemiplejía y opacidades radiológicas en el cráneo. Por tanto, *una telangiectasia facial de gran tamaño en un niño con retraso mental puede indicar la presencia de otras malformaciones vasculares*.
- Las *telangiectasias en araña*, o *arañas vasculares*, son lesiones vasculares no neoplásicas con una forma general que recuerda a una araña. Esas lesiones se manifiestan como una serie radial, a menudo pulsátil, de arterias o arteriolas subcutáneas dilatadas («patas» de la araña) en torno a un núcleo central («cuerpo» de la araña) que palidecen con la presión. Las arañas vasculares son frecuentes en la cara, el cuello y la parte superior del tórax, y se asocian especialmente a estados de

hiperestrogenismo (p. ej., en mujeres gestantes o pacientes con cirrosis).

- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (enfermedad de Osler-Weber-Rendu) es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en los genes que codifican los componentes de la vía de señalización del TGF- β en células endoteliales. Las telangiectasias son malformaciones compuestas por capilares y venas dilatados que están presentes en el nacimiento. Se distribuyen por cualquier zona de la piel y mucosa bucal, así como en las vías respiratorias, el tubo digestivo y las vías urinarias. Las lesiones pueden romperse espontáneamente, provocando epistaxis (hemorragia nasal), hemorragia digestiva o hematuria intensas.

Hemangiomas

Los hemangiomas son tumores muy frecuentes que consisten en vasos llenos de sangre (fig. 9-28). Esas lesiones constituyen el 7% de todos los tumores benignos de la primera y segunda infancias, la mayoría de los cuales están presentes desde el nacimiento. Su tamaño aumenta en una primera fase, pero muchos involucionan espontáneamente. Aunque suelen ser lesiones que se localizan solo en la cabeza y el cuello, los hemangiomas pueden ser más extensos (*angiomatosis*) y pueden surgir en el interior del cuerpo. Casi un tercio de estas lesiones internas aparecen en el hígado. La transformación maligna es infrecuente. Se han descrito algunas variantes histológicas y clínicas:

- Los *hemangiomas capilares* son el tipo más frecuente. Se presentan en la piel, tejidos subcutáneos y mucosas de las cavidades orales y labios, así como en hígado, bazo y riñones (fig. 9-28, A).

Histológicamente están formados por capilares de pared fina con estroma escaso (fig. 9-28, B).

- Los *hemangiomas juveniles* (también llamados hemangiomas en fresa) de la piel del recién nacido son muy frecuentes (1 de cada 200 partos) y pueden ser múltiples. Crecen con rapidez en unos meses, pero pueden desvanecerse entre 1 y 3 años de edad, con regresión completa hacia los 7 años en la inmensa mayoría de los casos.
- Los *granulomas piógenos* son hemangiomas capilares que se manifiestan como lesiones pediculadas de color rojo que crecen con rapidez sobre la piel, las encías o la mucosa bucal. Con el microscopio, se parecen a un tejido de granulación muy abundante. Sangran con facilidad y a menudo presentan ulceraciones (fig. 9-28, C). Aproximadamente una cuarta parte de las lesiones se desarrollan después de un traumatismo y alcanzan un tamaño de 1-2 cm en pocas semanas. El legrado y la cauterización son curativos en general. El *tumor gestacional* (granuloma *gravidarum*) es un granuloma piógeno muy poco frecuente (1% de los pacientes) que aparece en las encías de mujeres gestantes. Esas lesiones pueden involucionar espontáneamente (en particular, después del embarazo) o sufren fibrosis, pero en ocasiones es preciso recurrir a la resección quirúrgica.
- Los *hemangiomas cavernosos* están compuestos por canales vasculares grandes y dilatados. Comparados con los hemangiomas capilares, los *hemangiomas cavernosos* son más infiltrantes, afectan con frecuencia a estructuras profundas y no desaparecen espontáneamente. En el estudio histológico, la masa está bien delimitada, pero no tiene cápsula y está

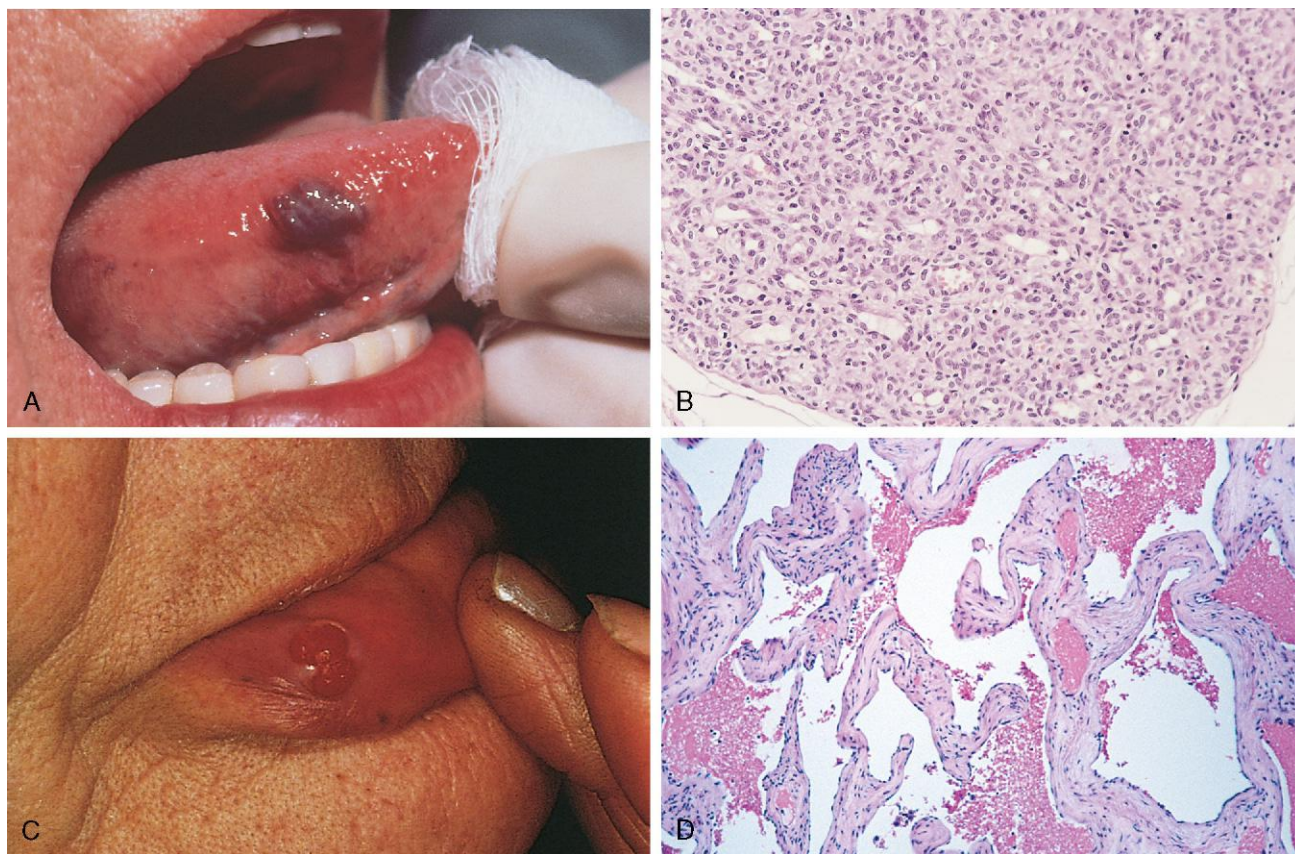


Figura 9-28 Hemangiomas. **A.** Hemangioma de la lengua. **B.** Aspecto histológico de un hemangioma capilar juvenil. **C.** Granuloma piógeno del labio. **D.** Aspecto histológico de un hemangioma cavernoso.

(A y D, por cortesía de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts. B, por cortesía de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C, por cortesía de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

compuesta por *espacios vasculares cavernosos llenos de sangre*, separados por estroma de tejido conjuntivo (fig. 9-28, D). Es frecuente encontrar trombosis intravascular con calcificación distrófica asociada. Pueden ser destructivos localmente, por lo que algunos casos será necesaria la extirpación quirúrgica. Más a menudo, los tumores tienen poca importancia clínica, pero pueden causar problemas estéticos y son vulnerables a la aparición de ulceraciones y hemorragias por traumatismos. Además, puede ser difícil distinguir los hemangiomas cavernosos detectados en los estudios de imagen de sus homólogos malignos. Los hemangiomas cerebrales también representan un problema, ya que pueden causar síntomas relacionados con la compresión de los tejidos adyacentes o la rotura del tumor. Los cavernosos son uno de los componentes de la *enfermedad de von Hippel-Lindau* (v. capítulo 22), en la que es frecuente encontrar lesiones vasculares en el cerebelo, en el tronco del encéfalo, en la retina, en el páncreas y en el hígado.

Linfangiomas

Los linfangiomas son el homólogo linfático benigno de los hemangiomas.

- Los *linfangiomas simples (capilares)* son lesiones ligeramente elevadas o, en ocasiones, pediculadas de hasta 1-2 cm de diámetro que se presentan, predominantemente, en el tejido subcutáneo de la cabeza, del cuello y de las axilas. Histológicamente, los linfangiomas están formados por redes de espacios revestidos de endotelio que solo se pueden distinguir de los canales capilares por la ausencia de las células sanguíneas.
- Los *linfangiomas cavernosos (higromas quísticos)* habitualmente se encuentran en el cuello o en las axilas de los niños y, más raramente, en el retroperitoneo. Los linfangiomas cavernosos pueden ser grandes (hasta 15 cm), llenando la axila o produciendo grandes deformaciones en el cuello. Cabe señalar que los linfangiomas cavernosos del cuello son frecuentes en el síndrome de Turner. Estas lesiones están compuestas por espacios linfáticos dilatados masivamente, revestidos de células endoteliales y separados por estroma entremezclado con tejido conjuntivo que contiene agregados linfoides. Los márgenes del tumor son indiferenciados y no están encapsulados, lo que dificulta la resección definitiva.

Tumores glómicos (glomangiomas)

Los *tumores glómicos* son benignos pero sumamente dolorosos y surgen de las células musculares lisas especializadas de los cuerpos glómicos, unas estructuras arteriovenosas involucradas en la termorregulación. Aunque superficialmente pueden parecer hemangiomas cavernosos, los glomangiomas se originan en las células musculares lisas y no en las endoteliales. Se encuentran con mayor frecuencia en la porción distal de los dedos, especialmente bajo las uñas de las manos. La extirpación resulta curativa.

Angiomatosis bacilar

La *angiomatosis bacilar* es una proliferación vascular que se produce en huéspedes en pacientes inmunodeprimidos (p. ej., personas con sida) por la acción de bacilos oportunistas gramnegativos de la familia *Bartonella*. Las lesiones pueden afectar a la piel, al hueso, al cerebro y a otros órganos. Se ha señalado la implicación de dos especies:

- *Bartonella henselae*, cuyo reservorio principal es el gato doméstico. Este microorganismo causa la *enfermedad del arañazo de gato* (un trastorno granulomatoso necrosante que afecta a los ganglios linfáticos) en huéspedes inmunocompetentes.
- *Bartonella quintana*, que se transmite por el piojo corporal humano. Este microbio fue la causa de la «fiebre de las trincheras» en la I Guerra Mundial.

Las lesiones cutáneas son pápulas y nódulos rojos o masas subcutáneas redondeadas. Histológicamente, se aprecia proliferación de capilares revestidos de células endoteliales epitelioides prominentes, que muestran atipia nuclear y mitosis (fig. 9-29). Otras características son neutrófilos infiltrantes, restos de núcleos y colecciones granulares de color morado de las bacterias causantes.

Las bacterias inducen la producción en los tejidos del huésped del factor 1 α inducible por la hipoxia (HIF-1 α), que da lugar a la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y a la proliferación vascular. Las infecciones (y las lesiones) se curan con antibioterapia.

Tumores de malignidad intermedia (límite)

Sarcoma de Kaposi

El *sarcoma de Kaposi (SK)* es una neoplasia vascular causada por el virus herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK, también conocido

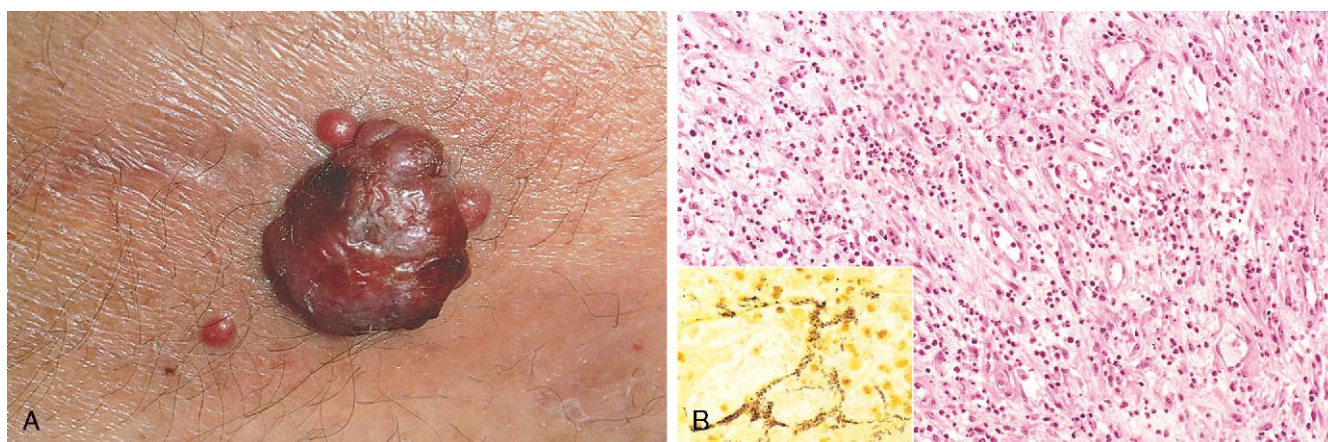


Figura 9-29 Angiomatosis bacilar. **A.** Lesión cutánea característica. **B.** Las características histológicas corresponden a una inflamación aguda con proliferación capilar. **Recuadro.** La tinción de plata modificada (Warthin-Starry) muestra los cúmulos de bacilos en ovillos (negro).

(A, por cortesía de Richard Johnson, MD, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts. B y recuadro, por cortesía de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

como virus herpes humano 8, o VHH-8). Aunque se puede ver en varios contextos, *es mucho más frecuente en pacientes con sida*; de hecho, su presencia se utiliza como criterio diagnóstico. Se aceptan cuatro formas de SK, en función de los datos demográficos y riesgos de la población:

- El **SK clásico** es un trastorno de hombres mayores de ascendencia mediterránea, de Oriente Medio o del Este de Europa (especialmente, judíos asquenazíes). Es poco frecuente en EE. UU. Se puede asociar a procesos malignos o alteraciones inmunitarias, pero no se relaciona con la infección por el VIH. El SK clásico se manifiesta como múltiples placas o nódulos rojo violáceos en la piel, por lo general en la parte distal de las extremidades inferiores. Van aumentando progresivamente de número y tamaño y se extienden en dirección proximal. Aunque persistentes, los tumores son asintomáticos y se mantienen localizados en la piel y en el tejido subcutáneo.
- El **SK africano endémico** típicamente se presenta en personas más jóvenes (menores de 40 años) seronegativas al VIH y puede seguir un curso indolente o agresivo. Afecta a los ganglios linfáticos con mucha mayor frecuencia que la variante clásica. Junto al SK asociado a sida (v. más adelante), es el tumor más frecuente en África central en la actualidad. En niños prepuperales se presenta una forma particularmente grave, con ganglios linfáticos prominentes y afectación visceral, de peor pronóstico y con una tasa de mortalidad prácticamente del 100% antes de 3 años.
- El **SK asociado a trasplante** se presenta en receptores de trasplantes de órganos sólidos en el contexto de inmunodepresión de linfocitos T. El riesgo de SK aumenta 100 veces en los receptores del trasplante, en los que sigue una evolución agresiva, a menudo con afectación de los ganglios linfáticos, de mucosas y de vísceras. Las lesiones cutáneas pueden estar ausentes. A menudo las lesiones involucionan si se atenúa la inmunodepresión, pero con el riesgo de que se produzca rechazo del órgano trasplantado.
- La incidencia de SK ha disminuido más del 80% con la llegada del tratamiento antirretrovírico, pero sigue presentándose en personas afectadas por el VIH con una incidencia que es más de 1.000 veces mayor que en la población general. *En todo el mundo, el SK es el proceso maligno relacionado con el VIH más frecuente.* El SK asociado a sida a menudo afecta a los ganglios linfáticos y se disemina extensamente por varias vísceras al inicio de su evolución. La mayoría de los pacientes fallecen por infecciones oportunistas y no por el SK.

PATOGENIA

Prácticamente todas las lesiones del SK están infectadas por el VHSK. Al igual que el virus de Epstein-Barr, el VHSK es un virus herpes γ . Se transmite por contacto sexual y por otras vías no sexuales mal conocidas, incluidas las secreciones orales y la exposición cutánea (cabe destacar que la prevalencia del SK africano endémico está inversamente relacionada con el uso de calzado). Probablemente, para el desarrollo del SK se necesite el VHSK y la alteración de la inmunidad mediada por linfocitos T. En la tercera edad, el descenso de la inmunidad mediada por linfocitos T puede estar relacionado con el envejecimiento. Asimismo, es probable que algunas mutaciones somáticas adquiridas de las células de origen contribuyan al desarrollo y a la progresión del tumor.

El VHSK provoca infecciones líticas y latentes en las células endoteliales y probablemente la implicación de ambas lesiones sea relevante en la patogenia del SK. Una proteína G codificada por el virus induce la producción de VEGF, estimulando así

el crecimiento endotelial. La producción de citocinas por las células inflamatorias reclutadas hacia los lugares de infección lítica también crea un entorno proliferativo local. Las proteínas codificadas por el VHSK en las células con infección latente alteran los controles normales de la proliferación celular (p. ej., a través de la síntesis de un homólogo vírico de la ciclina D) y previene la apoptosis al inhibir la proteína p53. En consecuencia, el entorno inflamatorio local favorece la proliferación celular y las células con infección latente disponen de una ventaja de crecimiento. En sus etapas iniciales, el VHSK solo infecta a algunas células **pero, con el tiempo, prácticamente todas las células en proliferación portarán el virus.**

MORFOLOGÍA

En el **SK clásico** (y, en ocasiones, en otras variantes), las lesiones cutáneas evolucionan en tres etapas: mácula, placa y nódulo.

- Las **máculas** son lesiones rosas, rojas o violáceas, típicamente confinadas a la zona distal de las extremidades inferiores (fig. 9-30, A). El estudio con microscopio muestra vasos sanguíneos dilatados, irregulares y angulosos, revestidos de células endoteliales y con un infiltrado entremezclado con células inflamatorias crónicas, que, en ocasiones, contienen hemosiderina. Esas lesiones pueden ser difíciles de distinguir de un tejido de granulación.
- Con el tiempo, las lesiones se extienden proximalmente y se convierten en **placas elevadas**, más grandes y violáceas (v. fig. 9-30, A), formadas por canales vasculares dilatados e irregulares en la dermis, revestidos y rodeados por células fusiformes rechonchas. Otras características prominentes son eritrocitos extravasados, macrófagos con hemosiderina y otras células mononucleadas.
- Finalmente, aparecen lesiones **nodulares**, más claramente neoplásicas, formadas por células fusiformes rechonchas proliferativas, localizadas principalmente en la dermis o el tejido subcutáneo (fig. 9-30, B), a menudo con espacios entremezclados a modo de hendiduras. Las células fusiformes expresan marcadores de células endoteliales y musculares lisas, y a menudo contienen glóbulos citoplasmáticos redondos rosas que representan eritrocitos en proceso de degeneración dentro de los fagolisosomas. El depósito de hemorragia y hemosiderina es más pronunciado, y son frecuentes las figuras mitóticas. Con frecuencia, la etapa nodular cursa con afectación ganglionar y visceral, en particular en la variante africana y en la asociada a sida.

Características clínicas del SK

El curso de la enfermedad varía ampliamente en función de la situación clínica. La mayoría de las infecciones primarias por VHH-8 son asintomáticas. El SK clásico se limita —al menos inicialmente— a la superficie corporal, y la resección quirúrgica es adecuada, con un pronóstico excelente. Se puede usar radioterapia en caso de lesiones múltiples en una zona limitada, y los resultados de la quimioterapia son satisfactorios en caso de una enfermedad más diseminada, incluida la afectación ganglionar. En el SK asociado a inmunodepresión, a menudo es eficaz retirar el tratamiento (con o sin quimioterapia o radioterapia adyuvantes). En el SK asociado a sida suele ser beneficioso el tratamiento antirretrovírico del VIH, combinado o no con otras terapias.

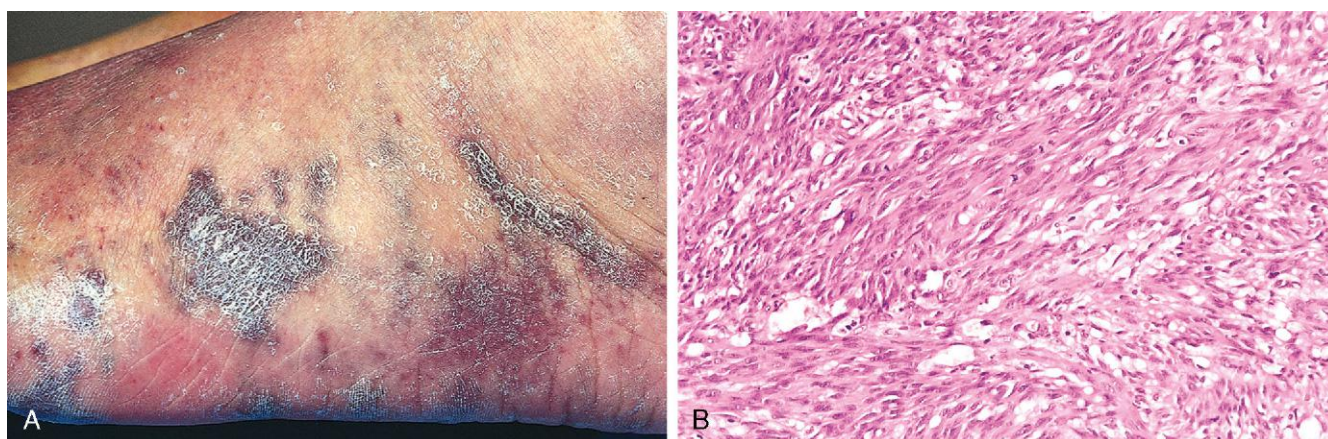


Figura 9-30 Sarcoma de Kaposi. **A.** Máculas y placas cutáneas confluyentes de color rojo violáceo características. **B.** Aspecto histológico de la etapa nodular, que muestra sábanas de células fusiformes rechonchas y espacios vasculares a modo de hendiduras.

(Por cortesía de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

El interferón γ y los inhibidores de la angiogenia también han demostrado tener cierta eficacia.

Hemangioendoteliomas

Los *hemangioendoteliomas* comprenden un amplio espectro de neoplasias vasculares límite con conductas clínicas *intermedias* entre los *hemangiomas* benignos bien diferenciados y los *angiosarcomas* malignos agresivos.

Como ejemplo, el *hemangioendotelioma* *epitelioide* es un tumor vascular del adulto que surge en relación con venas de tamaño mediano o grande. El curso clínico es muy variable, aunque la resección es curativa en la mayoría de casos. Hasta el 40% de los tumores reaparecen, del 20 al 30% metastatizan finalmente y en torno al 15% de los pacientes fallecen por su tumor. Las células tumorales son rechonchas y cúbicas, y no forman canales vasculares bien definidos, por lo que pueden confundirse con metástasis de tumores epitelioides o de melanomas.

Tumores malignos

Angiosarcomas

Los *angiosarcomas* son neoplasias endoteliales malignas (fig. 9-31) que varían de tumores altamente diferenciados que parecen hemangiomas a lesiones exageradamente anaplásicas, difíciles de distinguir de carcinomas o melanomas. Los adultos mayores se afectan con mayor frecuencia, sin que se haya observado una preferencia por uno de los sexos. Las lesiones se presentan en cualquier localización, pero afectan más a menudo a la piel, a los tejidos blandos, a la mama y al hígado.

Los *angiosarcomas* hepáticos se asocian a ciertos carcinógenos, como los pesticidas arsenicales, el Thorotrast (un medio de contraste radioactivo que en el pasado se utilizaba para realizar estudios radiológicos) y cloruro de polivinilo (un plástico muy utilizado y uno de los ejemplos mejor conocidos de carcinogénesis por agentes químicos en el ser humano). Es típico que se

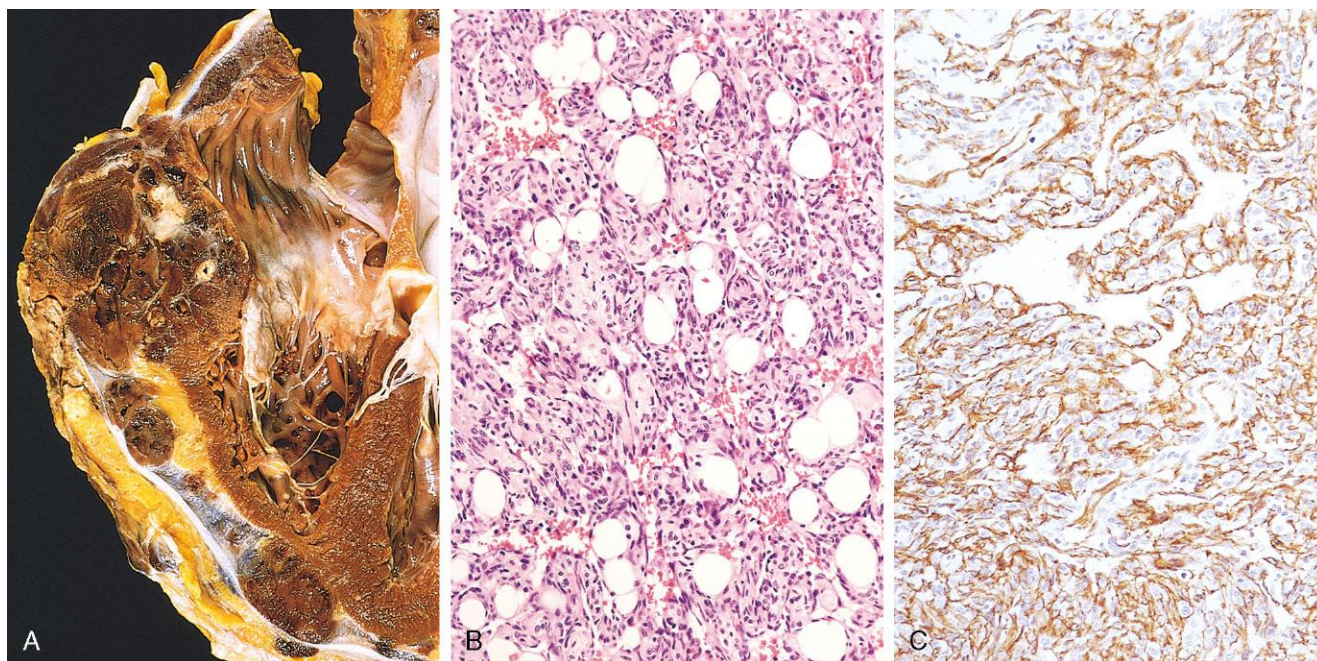


Figura 9-31 Angiosarcoma. **A.** Angiosarcoma del ventrículo derecho. **B.** Angiosarcoma moderadamente diferenciado con cúmulos densos de células atípicas que revisten la luz vascular diferenciada. **C.** Tinción inmunohistoquímica de un angiosarcoma para el marcador CD31 de las células endoteliales.

produzca un período de latencia de años entre la exposición y el desarrollo posterior del tumor.

Los angiosarcomas también aparecen asociados a linfedema, clásicamente en la extremidad superior homolateral, varios años después de la mastectomía radical (es decir, con resección de ganglios linfáticos) por un cáncer de mama. En esos casos, el tumor se origina, presumiblemente, en los vasos linfáticos (*linfangiosarcoma*). Los angiosarcomas también pueden ser inducidos por radiación y, en casos raros, se asocian a cuerpos extraños incrustados durante años (p. ej., catéteres).

MORFOLOGÍA

En la piel, los angiosarcomas comienzan como nódulos rojos asintomáticos, pequeños y bruscamente delimitados. Las lesiones más avanzadas son masas grandes, carnosas de color rojo pardo o gris blanquecino (fig. 9-31, A) con márgenes que se mezclan imperceptiblemente con las estructuras circundantes. Es frecuente que se produzcan necrosis y hemorragias.

En el estudio con el microscopio, **la extensión de la diferenciación es muy variable**; así, pueden observarse desde células endoteliales rechonchas atípicas que forman canales vasculares (fig. 9-31, B) hasta tumores de células fusiformes indiferenciadas sin vasos sanguíneos visibles. El origen a partir de células endoteliales se puede demostrar en los tumores poco diferenciados mediante la aplicación de tinciones para los marcadores de células endoteliales CD31 y factor von Willebrand (fig. 9-31, C).

Clínicamente, los angiosarcomas son tumores agresivos que invaden localmente los tejidos y metastatizan. Las tasas de supervivencia a los 5 años actuales alcanzan solo el 30%.

Hemangiopericitomas

Esos tumores reciben su nombre de las células de las que se originan, los pericitos, células de tipo miofibroblástico que rodean los capilares y las vénulas. En estudios recientes se indica que los tumores de los pericitos son muy infrecuentes y que la mayoría de los que fueron asignados anteriormente a este grupo tiene otros orígenes celulares (p. ej., fibroblastos). Por tanto, en la actualidad muchos están incluidos en otras categorías diagnósticas, como el tumor fibroso solitario, que a menudo se localiza en la superficie de la pleura.

RESUMEN

Tumores vasculares

- Las ectasias vasculares no son neoplasias sino, más bien, dilataciones de vasos existentes.
- Las neoplasias vasculares pueden originarse en los vasos sanguíneos o linfáticos y pueden estar formadas por células endoteliales (hemangioma, linfangioma, angiosarcoma) o por otras células de la pared vascular (p. ej., tumor glómico).
- La mayoría de los tumores vasculares son benignos (p. ej., hemangiomas), algunos tienen un comportamiento intermedio, localmente agresivo (p. ej., sarcoma de Kaposi) y otros son muy malignos (p. ej., angiosarcoma).
- Normalmente, los tumores benignos forman canales vasculares evidentes revestidos de células endoteliales de aspecto normal. Los malignos son más a menudo sólidos y celulares, y muestran atipia citológica y ausencia de vasos bien definidos.

PATOLOGÍA DE LA INTERVENCIÓN VASCULAR

Los cambios morfológicos que se producen en los vasos después de la intervención terapéutica (angioplastia con balón, implantación de endoprótesis o cirugía de derivación) reflejan muchos de los cambios que se observan en el contexto de otras formas de lesión vascular. El traumatismo local (debido a la implantación de endoprótesis), la trombosis vascular (después de la angioplastia) y las fuerzas mecánicas anómalas (p. ej., una vena safena insertada en la circulación arterial, como en un injerto de derivación en arterias coronarias) inducen las mismas respuestas de curación estereotipada. Por tanto, al igual que sucede con varios factores de riesgo de aterosclerosis, las intervenciones que dañan el endotelio tienden a inducir el engrosamiento de la íntima al reclutar células musculares lisas y promover el depósito de MEC.

Implantación de prótesis endovasculares

Las estenosis arteriales (especialmente, en arterias coronarias y carótidas) pueden dilatarse al inflar de forma temporal un catéter con balón hasta presiones suficientemente altas como para que se produzca la rotura de la placa que ocluye el vaso (*angioplastia con balón*). De esta manera, también se induce una *disección arterial* que (en condiciones ideales) es limitada. Aunque la mayoría de los pacientes presentan una reducción de los signos y síntomas clínicos después de la angioplastia sola, se puede repetir el *cierre brusco* como consecuencia de la compresión de la luz por una disección circunferencial o longitudinal extensa, por el espasmo de la pared del vaso o trombosis. En consecuencia, en la actualidad, más del 90% de los procedimientos coronarios endovasculares consisten tanto en una angioplastia como en la implantación concurrente de una *endoprótesis coronaria*.

Las endoprótesis coronarias son tubos expansibles de una malla metálica que proporcionan una luz más amplia y regular, «clavando» los colgajos y las disecciones de la íntima que tienen lugar durante la angioplastia y limitando mecánicamente el espasmo del vaso. No obstante, la *trombosis* que tiene lugar como consecuencia de la lesión endotelial es una importante complicación inmediata que se produce después de la implantación de una endoprótesis, por lo que los pacientes deben recibir fármacos antitrombóticos potentes (principalmente, antagonistas de las plaquetas) para prevenir la oclusión trombótica aguda, de resultados mortales. El éxito a largo plazo de la angioplastia está limitado por el desarrollo de la *reestenosis proliferativa dentro de la endoprótesis*. Este engrosamiento de la íntima, debido al crecimiento y a la proliferación de las células musculares lisas y de la síntesis de matriz hacia el interior, motivadas todas ellas por la lesión inicial de la pared vascular, provoca una oclusión de la luz de trascendencia clínica en el 5 al 35% de los pacientes en los 6 a 12 meses siguientes a la implantación de la endoprótesis (fig. 9-32).

Para evitar esta complicación, se ha diseñado una última generación de *endoprótesis liberadoras de fármacos*, las cuales van desprendiendo fármacos antiproliferativos (p. ej., paclitaxel o sirolimús) hacia la pared del vaso adyacente, con el objetivo de bloquear la activación de la célula muscular lisa. Aunque la duración de la liberación del fármaco es breve (del orden de días), el uso de estas endoprótesis reduce la incidencia de reestenosis al año en un 50-80%.

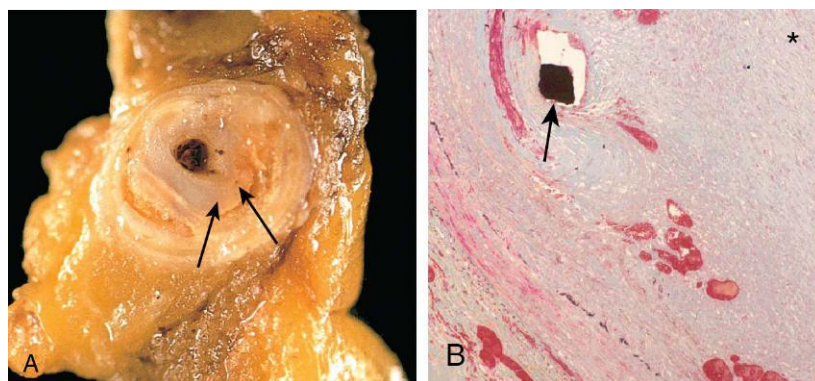


Figura 9-32 Reestenosis después de una angioplastia con implantación de una endoprótesis. **A.** Imagen macroscópica que muestra la placa aterosclerótica residual (flechas) y una lesión proliferativa nueva de la íntima, que se visualiza brillante. **B.** En la imagen histológica se observa una neoíntima engrosada que separa y reviste los alambres de la endoprótesis (la figura romboide negra señalada por la flecha), que invade la luz (indicado por el asterisco).

(B, reproducido a partir de Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD, et al [eds]: Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001.)

Sustitución vascular

Es frecuente utilizar injertos vasculares sintéticos o autólogos para remplazar los vasos dañados o evitar arterias enfermas. Entre los injertos sintéticos, los conductos de gran calibre (12-18 mm de diámetro) funcionan bien en localizaciones de flujo alto, como la aorta, mientras que los artificiales de diámetro pequeño (8 mm o menor), en general, fracasan, debido a la trombosis aguda o a la hiperplasia tardía de la íntima, principalmente en la unión del injerto con la vasculatura nativa.

Por tanto, cuando se necesita sustituir un vaso de pequeño tamaño (p. ej., en los más de 400.000 procedimientos de derivación quirúrgica de las arterias coronarias que se realizan cada año), los injertos empleados son, en general, la vena safena autóloga (procedente de la pierna del propio paciente) o la arteria mamaria interna izquierda (por su proximidad al corazón). La permeabilidad a largo plazo de los injertos de vena safena es solo del 50% a los 10 años, ya que resultan ocluidos como consecuencia de la trombosis (normalmente, precoz), del engrosamiento de la íntima (entre meses y años de postoperatorio) y de la aterosclerosis del injerto venoso, en ocasiones, con rotura superpuesta de la placa, formación de trombo o aneurismas (por lo general, después de más de 2-3 años). Por el contrario, más del 90% de los injertos de arteria mamaria interna permanecen permeables después de 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al: NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 464:1357, 2010. [Un artículo fascinante, en el que se relacionan los microcristales de colesterol con la activación de los fagocitos, la producción de citocinas y la aterogenia.]
- Finn AV, Nakano M, Narula J, et al: Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:1282, 2010. [Revisión de calidad de la evolución en el tiempo de los conceptos relacionados con la estabilidad de la placa.]
- Ganem D: KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 1:273, 2006. [Excelente revisión erudita de los mecanismos patológicos que subyacen en el sarcoma de Kaposi.]
- Jaffe R, Strauss B: Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. [Comentario imparcial sobre las complicaciones que se producen después de la implantación de una endoprótesis arterial coronaria.]
- Jennette J, Falk R: Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:10, 2007. [Clasificación de las vasculitis basada en las vías patógenas y

en los vasos afectados. Proporciona una organización lógica de un aspecto complejo, e incluso confuso, de la patología vascular.]

- Kallenberg C: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:17, 2007. [Revisión actualizada de la patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA.]
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al: Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129, 2009. [Excelente supervisión de la función de la inflamación en la enfermedad aterosclerótica.]
- Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, et al: Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res* 90:18, 2011. [Comentario de calidad sobre las vías moleculares que subyacen a la formación de un aneurisma aórtico abdominal en el ser humano.]
- Packard RR, Lichtman AH, Libby P: Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 31:5, 2009. [Excelente revisión de las funciones de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en la patogenia de la aterosclerosis.]
- Penel N, Maréchal S, Robin YM, Hohenberger P: Angiosarcoma: state of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Nov 3. (Epub ahead of print.) [Extenso resumen clínico sobre este tumor vascular maligno muy agresivo.]
- Pober JS, Min W, Bradley JR: Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:71, 2009. [Excelente revisión académica de la etiología y desenlace de la lesión endotelial.]
- Ramirez F, Dietz H: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 17:252, 2007. [Excelente resumen de los mecanismos y objetivos terapéuticos del síndrome de Marfan.]
- Ridker P: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis towards consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129, 2007. [Artículo de opinión bien fundado sobre la utilidad de los marcadores de inflamación como fuente independiente de información para la predicción de episodios cardiovasculares.]
- Rocha VZ, Libby P: Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 6:399, 2009. [Excelente revisión de la interacción entre los factores de riesgo, incluida la posible participación del síndrome metabólico, en la enfermedad aterosclerótica.]
- Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD: Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 365:1577, 2005. [Excelente revisión de su diagnóstico, tratamiento y patogenia.]
- Singh M, Mensah GA, Bakris G: Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiol Clin* 28:545, 2010. [Excelente y actualizada perspectiva general de la regulación normal de la presión arterial y de la interacción entre genética y entorno en la fisiopatología de la hipertensión.]
- Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al: Coronary artery spasm—clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 51:2, 2008. [Excelente perspectiva general de los espasmos coronarios y de sus secuelas.]

Página deliberadamente en blanco

Corazón

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Introducción a las cardiopatías	365	Arritmias	385	Válvulas cardíacas protésicas	395
Insuficiencia cardíaca	365	Muerte súbita cardíaca	386	Miocardiópatías	396
Insuficiencia cardíaca izquierda	367	Cardiopatía hipertensiva	386	Miocardiópatía dilatada	397
Insuficiencia cardíaca derecha	368	Cardiopatía hipertensiva sistémica (del lado izquierdo)	387	Miocardiópatía hipertrófica	400
Cardiopatía congénita	368	Cardiopatía hipertensiva pulmonar: <i>cor pulmonale</i>	388	Miocarditis	401
Cortocircuitos izquierda-derecha	370	Valvulopatías cardíacas	388	Enfermedad pericárdica	403
Cortocircuitos derecha-izquierda	372	Valvulopatía degenerativa	389	Pericarditis	403
Lesiones obstructivas	373	Valvulopatía reumática	391	Derrames pericárdicos	404
Cardiopatía isquémica	374	Endocarditis infecciosa	392	Tumores cardíacos	404
Angina de pecho	376	Vegetaciones no infectadas	394	Metástasis	404
Infarto de miocardio	377	Enfermedad carcinoide cardíaca	395	Trasplante cardíaco	405
Cardiopatía isquémica crónica	384				
Células madre cardíacas	385				

El corazón es un órgano muy notable, dado que late más de 40 millones de veces al año y bombea más de 7.500 l de sangre diarios; durante una vida de duración habitual, el volumen acumulado podría llenar tres barcos de tipo «superpetroleros». El sistema cardiovascular es el primero que adquiere funcionalidad completa dentro del útero (aproximadamente a las 8 semanas de gestación), ya que, sin un corazón capaz de latir y el aporte vascular, el resto del desarrollo no se produce y el fallecimiento fetal es inevitable. En caso de un fallo del corazón después del nacimiento, el desenlace también será extremadamente grave. De hecho, la enfermedad cardiovascular sigue siendo uno de los principales responsables de la mortalidad a escala mundial y se asocia casi al 40% del total de muertes en EE. UU. —lo que aproximadamente se corresponde con una muerte cada 30 s o 750.000 fallecimientos al año (que equivale a una mortalidad un 50% superior a la ocasionada por todas las formas de cáncer combinadas)—. La repercusión económica anual de la *cardiopatía isquémica*, que es la forma más prevalente de cardiopatía, supera los 100.000 millones de dólares. Además, casi un tercio de estas muertes son «prematuras» y afectan a personas menores de 75 años, lo que representa una carga económica adicional debido a la pérdida de años de productividad.

INTRODUCCIÓN A LAS CARDIOPATÍAS

Aunque diversas enfermedades pueden afectar al aparato cardiovascular, las vías fisiopatológicas que conducen a la «rotura» del corazón se pueden resumir en seis mecanismos principales:

- **Fallo de la bomba.** En la situación más frecuente, el músculo cardíaco se contrae débilmente y las cavidades no se vacían bien —se registra lo que se conoce como *disfunción sistólica*—. En algunos casos el músculo no se relaja lo suficiente como

para permitir el llenado ventricular y esto se traduce en una *disfunción diastólica*.

- **Obstrucción al flujo.** Las lesiones que impiden la apertura de la válvula (p. ej., estenosis calcificada de la válvula aórtica) o aumentan las presiones en las cavidades ventriculares (p. ej., hipertensión sistémica o coartación de aorta) pueden provocar un sobreesfuerzo de trabajo para el miocardio, que tendrá que bombear contra la obstrucción.
- **Regurgitación del flujo.** Las lesiones valvulares que permiten el flujo retrógrado de la sangre generan trastornos que sobrecargan de volumen a las cavidades afectadas en cada contracción.
- **Cortocircuitos del flujo.** Los defectos (congénitos o adquiridos) que derivan la sangre de forma inadecuada de una cavidad a otra o de un vaso a otro provocan sobrecargas de presión y volumen.
- **Trastornos de la conducción cardíaca.** Los impulsos cardíacos descoordinados o el bloqueo de las vías de conducción pueden producir arritmias que reducen la frecuencia de la contracción o disminuyen el gasto cardíaco eficaz.
- **Rotura del corazón o de un gran vaso.** La pérdida de la continuidad circulatoria (p. ej., herida por arma de fuego que atraviesa la aorta torácica) hace que el paciente se desangre, lo que lo conduce al shock hipotensivo y a la muerte.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La insuficiencia cardíaca se suele denominar *insuficiencia cardíaca congestiva* (ICC). Este es el criterio de valoración común de muchas formas de cardiopatía y, típicamente, es un trastorno progresivo que se asocia a un pronóstico muy malo. Solo en EE. UU. afecta a casi cinco millones de personas y es responsable de más de

un millón de ingresos hospitalarios y 300.000 fallecimientos cada año, con una carga económica que supera los 18.000 millones de dólares. La mayor parte de los casos de insuficiencia cardíaca se relacionan con una *disfunción sistólica*, que es una función contráctil del miocardio inadecuada —normalmente como consecuencia de una cardiopatía isquémica o de la hipertensión—. Otra alternativa es que la ICC sea secundaria a una *disfunción diastólica* —incapacidad del corazón para relajarse y llenarse adecuadamente, como sucede en la hipertrofia masiva del ventrículo izquierdo, la fibrosis miocárdica, el depósito de amiloide o la pericarditis constrictiva—. De hecho, la insuficiencia cardíaca de las personas de edad avanzada, de los diabéticos y de las mujeres puede atribuirse con más frecuencia a una disfunción diastólica. Diversos estudios indican que el 40-60% de los casos de ICC pueden estar relacionados con una disfunción diastólica. Por último, en ocasiones, la insuficiencia cardíaca se asocia también a una disfunción valvular (p. ej., en el contexto de una endocarditis) o puede afectar a un corazón normal que experimenta de forma súbita una sobrecarga anómala (p. ej., sobrecarga de líquido o de presión).

La ICC aparece cuando el corazón no consigue generar un gasto suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos —o cuando solo consigue satisfacerlas con unas presiones de llenado superiores a las normales—; en una minoría de casos la insuficiencia cardíaca puede ser consecuencia de un incremento importante de las demandas de los tejidos, como sucede en el hipertiroidismo, o de una mala capacidad de transportar oxígeno, como se observa en la anemia (*insuficiencia cardíaca de alto gasto*). La aparición de la ICC puede ser abrupta, como ocurre en un infarto de miocardio extenso o en una disfunción aguda de la válvula. Sin embargo, en muchos casos, el desarrollo de la ICC es gradual e insidioso por los efectos acumulados de una sobrecarga crónica de trabajo o por la pérdida progresiva de miocardio.

En la ICC, el corazón que está fallando no consigue bombear de forma eficiente la sangre que recibe desde la circulación venosa. En consecuencia, se produce un aumento del volumen telediastólico ventricular, que causa un incremento de las presiones telediastólicas y, por último, de las venosas. Por tanto, un gasto cardíaco inadecuado —lo que se denomina *insuficiencia anterógrada*— siempre se asocia a un aumento de la congestión de la circulación venosa —es decir, una *insuficiencia retrógrada*—. Así, aunque la raíz del problema de la ICC típicamente es una

deficiencia de la función cardíaca, al final prácticamente todos los órganos resultan afectados por una combinación, variable, de insuficiencia anterógrada y retrógrada.

El aparato cardiovascular trata de compensar la menor contractilidad miocárdica o el aumento de la carga hemodinámica mediante una serie de mecanismos homeostáticos:

- **Mecanismo de Frank-Starling.** Los volúmenes de llenado telediastólicos aumentados dilatan el corazón y determinan una mayor distensión de las miofibrillas cardíacas; estas fibras alargadas se contraen con más fuerza, aumentando así el gasto cardíaco. Si el ventrículo dilatado consigue mantener el gasto cardíaco, se dice que el paciente padece una *insuficiencia cardíaca compensada*. Sin embargo, la dilatación ventricular se consigue a expensas de aumentar la tensión de la pared e incrementar las necesidades de oxígeno de un miocardio que ya está comprometido. Con el tiempo, el músculo que está fallando no consigue propulsar suficiente sangre como para satisfacer las necesidades del cuerpo y el paciente desarrolla una *insuficiencia cardíaca descompensada*.
- **Activación de los sistemas neurohumorales:**
 - La liberación del neurotransmisor noradrenalina por el sistema nervioso autónomo aumenta la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular.
 - La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona fomenta la retención de agua y sal (incrementando así el volumen circulatorio) y aumenta el tono vascular.
 - La liberación del péptido natriurético auricular trata de contrarrestar al sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante la diuresis y la relajación del músculo liso vascular.
- **Cambios estructurales del miocardio, incluido el incremento de la masa muscular.** Los miocardiocitos no pueden proliferar, pero sí adaptarse a las sobrecargas de trabajo mediante el incremento del número de sarcómeros, un cambio que se asocia a un aumento del tamaño del miocito (hipertrofia) (fig. 10-1).
 - En los *estados de sobrecarga de presión* (p. ej., hipertensión o estenosis valvular), se suelen añadir nuevos sarcómeros en paralelo al eje mayor de los miocitos, adyacentes a los sarcómeros ya existentes. El consiguiente incremento del diámetro de la fibra muscular provoca una *hipertrofia concéntrica* —de forma que el grosor de la pared ventricular aumenta sin hacerlo el tamaño de la cavidad—.

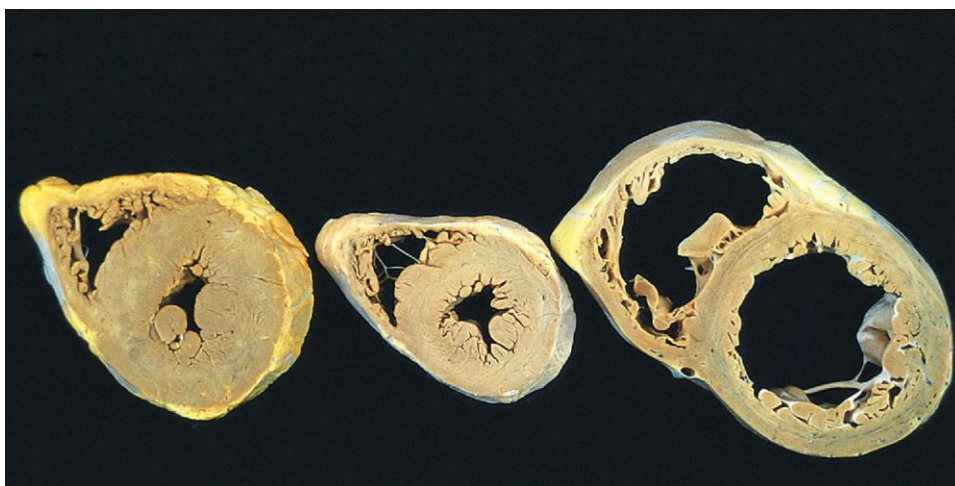


Figura 10-1 Cortes transversales de una hipertrofia ventricular izquierda, asociada o no a dilatación. Si se compara con el corazón normal (centro), el corazón sometido a una sobrecarga de presión (izquierda) muestra un aumento de la masa, una pared engrosada y una luz menor. El corazón con sobrecarga de volumen (derecha) tiene una masa mayor, una luz más grande y un tamaño aumentado, pero el espesor de la pared es normal.

(Reproducido con autorización a partir de Edwards WD: *Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens*. In Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP [eds]: *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*, 5th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, p 86.)

- En los *estados de sobrecarga de volumen* (p. ej., insuficiencia valvular o cortocircuitos), los nuevos sarcómeros se añaden en serie con los que ya existían, de forma que aumenta la longitud de la fibra muscular. En consecuencia, el ventrículo tiende a dilatarse y el grosor de la pared podrá ser normal, mayor o menor; por tanto, la mejor medida de la hipertrofia en los corazones con sobrecarga de volumen es el peso, no el grosor de la pared.

La hipertrofia compensadora se produce a costa del miocardiocito. Las necesidades de oxígeno del miocardio hipertrófico se amplifican por el aumento de la masa de células miocárdicas. Como el lecho capilar del miocardio no se expande al mismo ritmo que aumentan las necesidades miocárdicas de oxígeno, el miocardio se hace vulnerable a las lesiones *isquémicas*. Típicamente, la hipertrofia se asocia también a una alteración de los patrones de expresión génica, que recuerdan a los del miocardiocito fetal, como cambios en la forma predominante de la cadena pesada de la miosina. Estas alteraciones de la expresión génica pueden contribuir a cambios en la función de los miocardiocitos, que causan un incremento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de la contracción, factores ambos que mejoran el gasto cardíaco, pero que también pueden aumentar el consumo cardíaco de oxígeno. Dada la isquemia y el incremento crónico de la carga de trabajo, finalmente, se acaban produciendo una serie de cambios indeseados, como la apoptosis de los miocardiocitos, las alteraciones del citoesqueleto y el aumento en el depósito de matriz extracelular (MEC).

La hipertrofia compensadora cardíaca patológica se correlaciona con un incremento de la mortalidad; de hecho, la hipertrofia cardíaca es un factor de riesgo independiente de muerte súbita cardíaca. Por el contrario, la hipertrofia por sobrecarga de volumen ocasionada por un ejercicio aeróbico regular (*hipertrofia fisiológica*) suele acompañarse de un aumento de la densidad capilar, con una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y de la presión arterial. Estas adaptaciones fisiológicas reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular globales. En comparación, el ejercicio estático (p. ej., levantamiento de peso) se asocia a una hipertrofia por presión, por lo que es posible que no tenga los mismos efectos beneficiosos.

Insuficiencia cardíaca izquierda

La insuficiencia cardíaca puede afectar de forma predominante al lado derecho o izquierdo del corazón o, en ocasiones, a ambos lados. Las causas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca izquierda son la cardiopatía isquémica (CPI), la hipertensión sistémica, las enfermedades de la válvula aórtica o mitral y los trastornos primarios del miocardio (p. ej., amiloidosis). Los efectos morfológicos y clínicos de la ICC izquierda se deben a una menor perfusión sistémica y al incremento de las presiones retrógradas en el seno de la circulación pulmonar.

MORFOLOGÍA

Corazón. Los hallazgos **macroscópicos** en el corazón dependen del proceso patológico de base, ya que puede existir, por ejemplo, un infarto de miocardio o una deformidad valvular. Si se exceptúa la insuficiencia cardíaca secundaria a una estenosis de la válvula mitral o a una miocardiopatía restrictiva (descritas más adelante), el ventrículo izquierdo estará, en general, hipertrofiado y, tal vez, dilatado, en ocasiones de una forma masiva. La dilatación del ventrículo izquierdo puede producir una insuficiencia mitral con aumento del tamaño de la aurícula izquierda, que se asocia a una elevación de la incidencia

de fibrilación auricular. Los cambios **microscópicos** de la insuficiencia cardíaca son inespecíficos y corresponden, fundamentalmente, a hipertrofia de los miocardiocitos con fibrosis intersticial de una intensidad de grado variable. Sobre esta base pueden aparecer otras lesiones que contribuyen al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (p. ej., infarto de miocardio reciente o antiguo).

Pulmones. El aumento de presión en las venas pulmonares se acaba transmitiendo de forma retrógrada a los capilares y a las arterias pulmonares, lo que provoca edema y congestión, además de derrame pleural, debido al incremento de la presión hidrostática en las vénulas y la pleura visceral. Los pulmones están aumentados de peso y tienen un aspecto «pastoso» y, microscópicamente, se reconocen trasudados perivasculares e intersticiales, edema en los tabiques alveolares y acumulación del líquido de edema en los espacios alveolares. Además, se produce la extravasación de una cantidad de eritrocitos variable desde los capilares con mayor permeabilidad hacia los espacios alveolares, donde son fagocitados por los macrófagos. La consiguiente degradación de los eritrocitos y la hemoglobina determinan la aparición de macrófagos alveolares cargados de hemosiderina —que se corresponden con las denominadas **células de la insuficiencia cardíaca**—, que son indicativos de episodios previos de edema pulmonar.

Características clínicas

La *disnea* (falta de aire) de esfuerzo suele ser el síntoma más precoz y significativo de la insuficiencia cardíaca izquierda; la tos también es frecuente como consecuencia de la trasudación de líquido hacia los espacios aéreos. Conforme progresa la insuficiencia, los pacientes desarrollan disnea cuando están tumbados (*ortopnea*); esto se debe a que en posición supina se incrementa el retorno venoso desde las extremidades inferiores y se eleva el diafragma. Típicamente, la ortopnea se alivia al sentarse o ponerse de pie, de forma que los pacientes acostumbran a dormir semisentados. La *disnea paroxística nocturna* es una forma especialmente grave de disnea, que despierta al paciente del sueño con una sensación extrema de falta de aire, que recuerda casi a un ahogamiento.

Otras manifestaciones de la insuficiencia ventricular izquierda son el aumento de tamaño del corazón (cardiomegalia), la taquicardia, el tercer tono cardíaco (S_3) y la presencia de estertores finos en las bases pulmonares, que se producen por la apertura de los alvéolos pulmonares edematosos. Conforme se va dilatando el ventrículo de forma progresiva, los músculos papilares quedan desplazados hacia fuera, lo que ocasiona insuficiencia mitral y un soplo sistólico. La dilatación crónica consiguiente de la aurícula izquierda puede provocar una *fibrilación auricular*, que se manifiesta como un latido cardíaco «irregularmente irregular». Estas contracciones auriculares descoordinadas y caóticas reducen el volumen sistólico ventricular y también pueden dar lugar a estasis. La sangre estancada tiende a formar trombos (sobre todo en la orejuela auricular), que pueden ser fuente de émbolos y ocasionar ictus y manifestaciones asociadas a infarto de otros órganos.

A nivel sistémico, la reducción del gasto cardíaco induce una menor perfusión renal, que, a su vez, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona, incrementando así el volumen y las presiones intravasculares (v. capítulo 3). Por desgracia, estos efectos compensadores exacerban el edema pulmonar. Cuando se reduce todavía más la perfusión renal, puede producirse una *uremia prerrenal*, con alteraciones en la excreción de los desechos nitrogenados e incremento de las alteraciones metabólicas. En la ICC grave, la reducción de la perfusión cerebral puede ser causa de una *encefalopatía hipóxica* con irritabilidad, disminución de la capacidad cognitiva e inquietud, que puede progresar hasta el estupor y el coma.

Insuficiencia cardíaca derecha

La insuficiencia cardíaca derecha suele ser consecuencia de la insuficiencia cardíaca izquierda, dado que cualquier incremento de la presión en la circulación pulmonar acaba sobrecargando de forma inevitable el lado derecho del corazón. En algunas enfermedades aparece una insuficiencia cardíaca derecha aislada. La más frecuente de las mismas es la hipertensión pulmonar grave, que da lugar a una patología del corazón derecho conocida como *cor pulmonale*. En este proceso, la hipertrofia y la dilatación del miocardio, en general, se limitan a la aurícula y al ventrículo derechos, aunque la protrusión del tabique ventricular hacia la izquierda puede ser causa de una disfunción ventricular izquierda. Asimismo, se puede producir una insuficiencia ventricular derecha aislada en pacientes con una enfermedad primaria de las válvulas tricúspide o pulmonar o con una cardiopatía congénita, como los cortocircuitos de izquierda a derecha, que induce una sobrecarga crónica de volumen y presión.

Los principales efectos morfológicos y clínicos de la insuficiencia cardíaca derecha pura son distintos de los de la izquierda, porque aparece una marcada congestión de los sistemas venosos porta y sistémico con una congestión pulmonar mínima.

MORFOLOGÍA

Hígado y sistema portal. El hígado suele estar aumentado de tamaño y peso (**hepatomegalia congestiva**). En el corte transversal se reconoce una llamativa **congestión pasiva**, que da origen al patrón llamado **hígado en nuez moscada** (v. capítulo 3); las áreas de congestión centrolobulillar están rodeadas por un parénquima más pálido, no congestivo y periférico. Cuando existe también una insuficiencia cardíaca izquierda, la hipoxia central grave da lugar a una **necrosis centrolobulillar**, además de congestión sinusoidal. En los casos de insuficiencia cardíaca derecha grave de larga evolución, las áreas centrales pueden desarrollar fibrosis y aparecer así la denominada **cirrosis cardíaca**.

La insuficiencia cardíaca derecha también provoca un aumento de la presión en la vena porta y sus tributarias (**hipertensión portal**), y la congestión vascular determina que el bazo aumente de tamaño y esté tenso (**esplenomegalia congestiva**). La congestión crónica pasiva de la pared intestinal con edema puede alcanzar tal grado de gravedad que interfiera en la absorción de los nutrientes y fármacos.

Espacios pleural, pericárdico y peritoneal. La congestión venosa sistémica secundaria a una insuficiencia cardíaca derecha puede ocasionar **trasudados (derrames)** en los espacios pericárdico y pleural, pero, en general, no provoca edema en el parénquima pulmonar. Los derrames pleurales son más intensos cuando aumenta la presión venosa pulmonar, además de la sistémica, como se observa en la insuficiencia cardíaca izquierda y derecha combinada. Cuando el derrame pleural es importante (p. ej., 1 litro o más), pueden producir atelectasias y, con muy poca frecuencia, unos derrames pericárdicos importantes (superiores a 500 ml) pueden limitar el llenado cardíaco y ocasionar una insuficiencia cardíaca (en el contexto de un **taconamiento**). La combinación de congestión hepática (asociada o no a una reducción de la síntesis de albúmina) e hipertensión portal produce trasudados peritoneales (**ascitis**). Típicamente, los derrames de las distintas cavidades corporales son serosos, con bajo contenido en proteínas y ausencia de células inflamatorias.

Tejidos subcutáneos. El edema periférico de las regiones declive del cuerpo, sobre todo los tobillos y la región pretibial, es una característica de la insuficiencia cardíaca derecha. En los pacientes

sometidos a encamamiento crónico, el edema puede localizarse principalmente en la región presacra. En los casos más graves, es posible que aparezca un edema masivo generalizado (**anasarca**).

Características clínicas

A diferencia de lo que sucede en la insuficiencia cardíaca izquierda, la derecha suele asociarse a muy pocos síntomas respiratorios. Las manifestaciones clínicas guardan relación, más bien, con la congestión venosa portal y sistémica y entre ellas se encuentran la hipertrofia hepática y esplénica, el edema periférico, el derrame pleural y la ascitis. La congestión venosa y la hipoxia renal y cerebral secundaria a la insuficiencia cardíaca derecha pueden ocasionar deficiencias comparables a las producidas por la hipoperfusión secundaria a una insuficiencia cardíaca izquierda.

Es importante recordar que en la mayor parte de los casos de descompensación cardíaca crónica, los pacientes presentan una *ICC biventricular, que incluye los síndromes clínicos de la insuficiencia cardíaca derecha e izquierda*. Conforme progresa la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes pueden desarrollar cianosis y acidosis francas, como consecuencia de la reducción de la perfusión tisular asociada a la disminución del flujo anterógrado y al aumento de la congestión retrógrada.

RESUMEN

Insuficiencia cardíaca

- La ICC aparece cuando el corazón no consigue mantener una perfusión adecuada para satisfacer las exigencias metabólicas de los tejidos periféricos; la existencia de un gasto cardíaco inadecuado se suele acompañar de un incremento de la congestión de la circulación venosa.
- La insuficiencia cardíaca izquierda suele ser secundaria a una cardiopatía isquémica, una hipertensión sistémica, una valvulopatía aórtica o mitral, o un trastorno primario del miocardio; los síntomas aparecen, fundamentalmente, como consecuencia de una congestión pulmonar con edema, aunque la hipoperfusión sistémica puede provocar disfunción renal y cerebral.
- La insuficiencia cardíaca derecha se relaciona principalmente con la izquierda y, con menos frecuencia, aparece como consecuencia de algunos trastornos pulmonares primarios; los signos y síntomas guardan relación, sobre todo, con el edema y la congestión visceral.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

Las cardiopatías congénitas son alteraciones del corazón o de los grandes vasos, que aparecen en el momento del nacimiento. Representan el 20-30% de todas las malformaciones congénitas y entre ellas se encuentra un amplio espectro de malformaciones, que van desde algunas graves e incompatibles con la supervivencia intrauterina o perinatal hasta lesiones leves que determinan síntomas mínimos en el momento del nacimiento o incluso otras que no se reconocen en toda la vida. Las malformaciones cardíacas congénitas afectan a 6-8 de cada 1.000 recién nacidos vivos y la incidencia es más alta entre los prematuros y los mortinatos; en EE. UU., cada año nacen aproximadamente 40.000 niños con malformaciones cardíacas con repercusión clínica y otros 40.000 presentan una forma subclínica de la enfermedad. Los defectos que permiten la maduración y la supervivencia suelen afectar a cavidades o regiones aisladas del corazón. Doce entidades representan el 85% de los casos de cardiopatías congénitas; sus frecuencias se recogen en la *tabla 10-1*.

Gracias a los avances quirúrgicos, el número de pacientes con cardiopatías congénitas que consiguen sobrevivir está

Tabla 10-1 Frecuencia de las malformaciones cardíacas congénitas*

Malformación	Incidencia por millón de nacidos vivos	%
Comunicación interventricular	4.482	42
Comunicación interauricular	1.043	10
Estenosis pulmonar	836	8
Conducto arterioso persistente	781	7
Tetralogía de Fallot	577	5
Coartación de aorta	492	5
Defecto del tabique auriculoventricular	396	4
Estenosis aórtica	388	4
Transposición de los grandes vasos	388	4
Tronco arterioso	136	1
Conexión venosa pulmonar anómala total	120	1
Atresia tricuspídea	118	1
TOTAL	9.757	

*Resumen de 44 estudios publicados. Los porcentajes no suman 100% por el redondeo. Datos tomados de Hoffman JL, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

umentando con rapidez y solo en EE. UU. representan más de un millón de personas. Aunque la cirugía puede corregir las alteraciones hemodinámicas, es posible que el corazón reparado no sea totalmente normal, dado que la hipertrofia del miocardio y el remodelado del corazón secundario a la malformación congénita pueden ser irreversibles; además, prácticamente todas las cirugías cardíacas determinan cierto grado de cicatrización del miocardio. De forma secundaria, estos cambios producen arritmias, isquemia y disfunción miocárdica, que, en ocasiones, aparecen muchos años después de la corrección quirúrgica.

PATOGENIA

En la mayoría de los casos, la cardiopatía congénita se produce como consecuencia de un error en la embriogenia durante las semanas 3-8 de la gestación, durante las cuales se desarrollan las principales estructuras cardiovasculares; se desconoce la causa casi en el 90% de los casos. Dentro de los factores etiológicos conocidos, los mejor caracterizados son los **ambientales**, como las infecciones congénitas por rubéola, los teratógenos y la diabetes materna, y los factores **genéticos**. Se ha demostrado que algunos *loci* genéticos específicos están implicados en las

formas familiares de cardiopatía congénita y también se conocen asociaciones bien definidas con algunas alteraciones cromosómicas (p. ej., trisomías 13, 15, 18 y 21 y síndrome de Turner).

En la morfogenia cardíaca intervienen **múltiples genes** que colaboran para desencadenar una serie compleja de acontecimientos sometidos a una estrecha regulación. Entre los pasos clave se encuentran el compromiso de las células progenitoras de la estirpe miocárdica, la formación y el plegamiento del tubo cardíaco, la segmentación y el crecimiento de las cavidades cardíacas, la formación de las válvulas cardíacas, y la conexión entre los grandes vasos y el corazón. Conseguir una adecuada orquestación de estas notables transformaciones depende de redes de factores de transcripción y de varias vías y moléculas transmisoras de señales, entre las que destacan Wnt, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína morfogénica ósea (BMP), el factor transformador del crecimiento β (TGF- β), el factor de crecimiento fibroblástico y la vía Notch. En la morfogenia cardíaca también resulta esencial la fuerza mecánica generada por el flujo pulsátil de la sangre, que es percibido de alguna forma por las células del corazón y los vasos en desarrollo.

Dado que la formación de un corazón normal implica muchos pasos, las perturbaciones más sutiles pueden condicionar de forma negativa el resultado. La mayoría de los defectos genéticos conocidos son mutaciones autosómicas dominantes que provocan una pérdida (o en ocasiones ganancia) de la función de un factor determinado (tabla 10-2). Varias de estas mutaciones afectan a los factores de transcripción. Por ejemplo, las comunicaciones interauriculares e interventriculares (CIA y CIV, respectivamente) y/o los defectos de conducción se pueden deber a mutaciones en los factores de transcripción, como las de *TBX5* en el síndrome de Holt-Oram o las de *NKX2.5* o *GATA4* en los casos esporádicos no sindrómicos. Otros trastornos (p. ej., síndrome de Noonan) se asocian a mutaciones de las cascadas de transmisión de señales intracelulares, lo que produce su activación constitutiva. Cada vez se reconoce más que los micro-ARN, además de los cambios epigenéticos (p. ej., metilación del ADN), son importantes factores contribuyentes. Es probable que, en momentos críticos durante las primeras fases del embarazo, los factores de estrés ambiental, incluso los que son temporales, produzcan cambios sutiles en la actividad de los factores de transcripción, en la transmisión de señales intracelulares o en los gradientes morfogénicos, que puedan remedar los defectos causados por las mutaciones hereditarias.

Tabla 10-2 Ejemplos seleccionados de defectos genéticos asociados a cardiopatías congénitas*

Trastorno	Gen(es)	Función del producto génico
No sindrómico		
CIA o defectos de conducción	<i>NKX2.5</i>	Factor de transcripción
CIA o CIV	<i>GATA4</i>	Factor de transcripción
Tetralogía de Fallot	<i>ZFPM2</i> o <i>NKX2.5</i>	Factores de transcripción
Sindrómico[†]		
Síndrome de Alagille: estenosis de la arteria pulmonar o tetralogía de Fallot	<i>JAG1</i> o <i>NOTCH2</i>	Proteínas o receptores transmisores de señales
Síndrome Char: CAP	<i>TFAP2B</i>	Factor de transcripción
Síndrome CHARGE: CIA, CIV, CAP o hipoplasia del lado derecho del corazón	<i>CHD7</i>	Proteína de unión a la helicasa
Síndrome de DiGeorge: CIA, CIV u obstrucción del tracto de salida	<i>TBX1</i>	Factor de transcripción
Síndrome de Holt-Oram: CIA, CIV o defecto de conducción	<i>TBX5</i>	Factor de transcripción
Síndrome de Noonan: estenosis de la válvula pulmonar; CIV o miocardiopatía hipertrófica	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>SOS1</i>	Proteínas transmisoras de señales

*Obsérvese cómo distintas mutaciones pueden producir el mismo fenotipo y cómo las mutaciones de algunos genes pueden ser responsables de fenotipos múltiples (p. ej., *NKX2.5*). Muchas de estas lesiones congénitas pueden ser esporádicas, sin ninguna mutación genética específica.

[†]Solo se recogen las manifestaciones cardíacas del síndrome, no las esqueléticas, faciales, neurológicas y viscerales.

CAP, conducto arterioso persistente; CHARGE, coloboma posterior; defecto cardíaco (del inglés *heart defect*), atresia de coanas, retraso, malformaciones genitales y del oído (del inglés *ear*); CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

Características clínicas

Las diversas alteraciones estructurales de la cardiopatía congénita se pueden clasificar dentro de tres grandes grupos en función de sus consecuencias clínicas y hemodinámicas: 1) malformaciones que provocan un *cortocircuito izquierda-derecha*; 2) malformaciones que provocan un *cortocircuito derecha-izquierda* (cardiopatías congénitas cianógenas), y 3) malformaciones que ocasionan una *obstrucción*.

Un *cortocircuito* es una comunicación anómala entre cavidades o vasos. Según las relaciones de presión, los cortocircuitos permiten que la sangre fluya del lado izquierdo del corazón al derecho (o viceversa).

- En los cortocircuitos *derecha-izquierda* aparece una coloración azul oscura de la piel (*cianosis*) debido a que se evita la circulación pulmonar y la sangre poco oxigenada pasa a la sistémica.
- Por el contrario, en los cortocircuitos *izquierda-derecha* se produce un aumento del flujo sanguíneo pulmonar y no existe asociación (al menos inicialmente) con cianosis. Sin embargo, en estos cuadros, la circulación pulmonar de baja presión y resistencia se expone a un aumento de presión y volumen, lo que puede ocasionar cambios adaptativos, con un incremento de la resistencia vascular pulmonar para proteger el lecho pulmonar, con la consiguiente hipertrofia ventricular y —finalmente— insuficiencia cardíaca derechas. Con el tiempo, el aumento de la resistencia pulmonar acaba por invertir la derivación (derecha a izquierda) y aparece cianosis de forma tardía.
- Algunas malformaciones congénitas producen una *obstrucción al flujo vascular* —porque provocan la estenosis de las cavidades, de las válvulas o de los vasos principales—; cuando la obstrucción es completa, se habla de *atresia*. En algunos trastornos (p. ej., tetralogía de Fallot), una obstrucción (estenosis pulmonar) se puede asociar a una derivación (derecha-izquierda a través de una CIV).

Las alteraciones hemodinámicas en las malformaciones cardíacas congénitas suelen ocasionar una dilatación de la cavidad o hipertrofia de la pared. Sin embargo, algunas causan una reducción de la masa muscular o del tamaño de la cavidad, cuadro conocido como *hipoplasia* cuando aparece antes del parto y como *atrofia* si se desarrolla tras el nacimiento.

Cortocircuitos izquierda-derecha

Los cortocircuitos izquierda-derecha son el tipo más frecuente de cardiopatía congénita. Entre ellos se encuentran las *comunicaciones interauriculares* (CIA), las *comunicaciones interventriculares* (CIV) y el *conducto arterioso persistente* (CAP) (fig. 10-2). En la CIA solo aumenta el volumen del flujo en el ventrículo derecho y en el tracto de salida pulmonar, mientras que en la CIV y en el CAP se incrementan tanto el flujo como la presión pulmonar. La gravedad de las manifestaciones de estos cortocircuitos es variable, desde ausencia de síntomas a una insuficiencia cardíaca fulminante.

La *cianosis* no es una característica precoz en estos cuadros. Sin embargo, un cortocircuito izquierda-derecha prolongado con sobrecarga de presión y volumen acaba provocando una hipertensión pulmonar y, de forma secundaria, que las presiones del lado derecho superen a las del izquierdo; en ese momento se producirá una inversión del flujo de sangre y aparecerá un cortocircuito derecha-izquierda con cianosis. Esta inversión del flujo con paso de la sangre no oxigenada hacia la circulación sistémica se denomina *síndrome de Eisenmenger*. Cuando se desarrolla una hipertensión pulmonar importante, los defectos estructurales de la cardiopatía congénita se consideran irreversibles. Por eso está justificada una intervención quirúrgica (o incluso no quirúrgica) precoz.

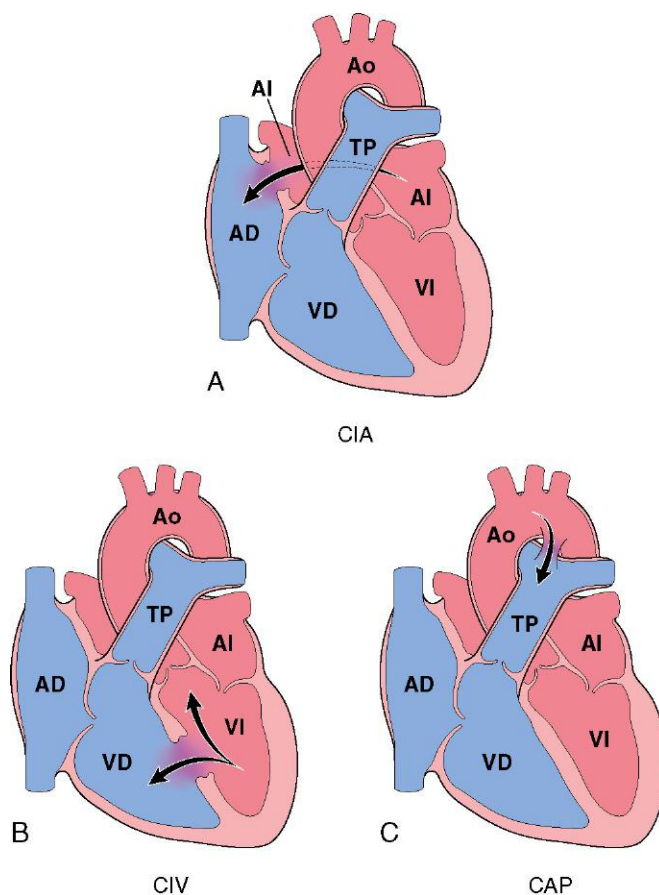


Figura 10-2 Comunicaciones izquierda-derecha congénitas frecuentes (las flechas indican la dirección del flujo de la sangre). **A.** Comunicación interauricular (CIA). **B.** Comunicación interventricular (CIV). **C.** Conducto arterioso persistente (CAP). AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco de la arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Comunicación interauricular y agujero oval patente

Durante el desarrollo cardíaco normal se mantiene una comunicación entre las aurículas derecha e izquierda mediante una serie de agujeros (*primum* y *secundum*), que acaban causando al *agujero oval*; esta disposición hace posible que la sangre oxigenada de la circulación pase de la aurícula derecha a la izquierda, lo que permite mantener el desarrollo fetal. En las fases tardías del desarrollo intrauterino, se produce el crecimiento de unos colgajos de tejido (*septum primum* y *septum secundum*) para ocluir el agujero oval y, en el 80% de los casos, el incremento de las presiones en el lado izquierdo del corazón en el momento del parto induce la fusión permanente de estos septos contra el agujero oval. En el 20% de los casos se produce un *agujero oval permeable*; aunque el colgajo tiene un tamaño adecuado para tapar el agujero, la falta de fusión del tabique puede permitir un flujo derecha-izquierda temporal. Se puede producir una embolia paradójica, que se define como la entrada de un émbolo venoso (p. ej., originado en las venas profundas de las piernas) a la circulación arterial sistémica, cuando aumentan las presiones auriculares derechas, como, por ejemplo, en la hipertensión pulmonar o al realizar una maniobra de *Valsalva* durante el estornudo o con la defecación.

A diferencia de lo que sucede en los pacientes con un agujero oval permeable, en la CIA existe una apertura anómala fija en el tabique interauricular que permite que el flujo de sangre entre las cavidad auriculares no esté limitado. La mayor parte

(90%) de las CIA se corresponden con defectos de tipo *ostium secundum*, dado que el crecimiento del *septum secundum* resulta insuficiente para ocluir el segundo agujero.

MORFOLOGÍA

Típicamente, las **CIA de tipo *ostium secundum*** (90% de las CIA) son defectos de pared lisa que se localizan cerca del agujero oval, que, en general, no se asocian a otras malformaciones cardíacas. Las lesiones con repercusión hemodinámica están relacionadas con la dilatación de la aurícula y del ventrículo derechos, con hipertrofia ventricular derecha y con dilatación de la arteria pulmonar, como reflejo de los efectos de una sobrecarga de volumen crónica. La **CIA de tipo *ostium primum*** (que representa el 5% de estas malformaciones) se localiza en la parte más baja del tabique interauricular y se puede asociar a alteraciones en las válvulas mitral y tricúspide, lo que refleja la estrecha asociación entre el desarrollo del *septum primum* y los cojinetes endocárdicos. En los casos más graves, es posible que existan defectos adicionales, como CIV y un **canal auriculoventricular común**. La **CIA de tipo *seno venoso*** (que supone otro 5% de los casos) se localiza en la parte superior del tabique interauricular y, con frecuencia, se asocia a un drenaje anómalo de las venas pulmonares en la aurícula derecha o en la vena cava superior.

Características clínicas

La mayor parte de las CIA son asintomáticas hasta la edad adulta. Aunque las CIV son las malformaciones cardíacas congénitas más frecuentes en el momento del nacimiento (v. tabla 10-1), muchas se cierran de forma espontánea. En consecuencia, las CIA —que tienen muchas menos probabilidades de cerrarse espontáneamente— son las malformaciones que con más frecuencia se diagnostican por vez primera en adultos. Inicialmente, las CIA producen un cortocircuito izquierda-derecha, como consecuencia de las menores presiones en la circulación pulmonar y en el lado derecho del corazón. En general, se trata de malformaciones bien toleradas, sobre todo cuando miden menos de 1 cm; incluso las lesiones de mayor tamaño no suelen ocasionar síntomas durante la infancia. Sin embargo, con el tiempo las sobrecargas crónicas de volumen y presión pueden provocar hipertensión pulmonar. Por eso se debe realizar un cierre quirúrgico o intravascular de las CIA para invertir las alteraciones hemodinámicas y evitar el desarrollo de una insuficiencia cardíaca, embolias paradójicas o enfermedad vascular pulmonar irreversible. La mortalidad es baja, y la supervivencia postoperatoria, comparable a la de la población normal.

Comunicación interventricular

Los defectos del tabique interventricular provocan el cortocircuito izquierda-derecha y representan la malformación cardíaca congénita más frecuente en el momento del nacimiento (v. tabla 10-1 y fig. 10-3). El tabique interventricular se suele formar por la fusión de un reborde muscular que crece hacia arriba desde la punta del corazón en dirección a un tabique membranoso más delgado que crece hacia abajo desde los cojinetes endocárdicos. La región basal (membranosa) es la última parte del tabique que se desarrolla y en ella se localizan aproximadamente el 90% de las CIV. Aunque es más frecuente en el momento del nacimiento, la mayor parte de las CIV se cierran espontáneamente durante la infancia, de forma que la incidencia global en adultos es inferior a la de la CIA. Solo el 20-30% de las CIV aparecen de forma aislada y la mayor parte de ellas se asocian a otras malformaciones cardíacas.

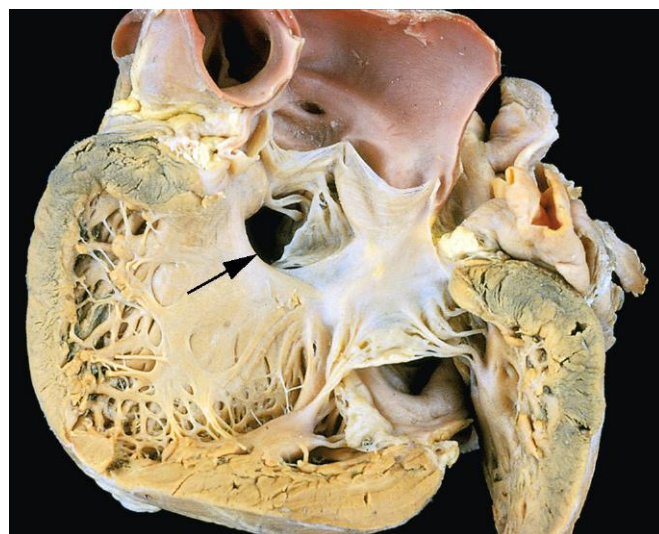


Figura 10-3 Comunicación interventricular de tipo membranoso (flecha). (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

MORFOLOGÍA

El tamaño y la localización de las CIV son variables (v. fig. 10-3) y van desde defectos diminutos en la parte membranosa del tabique a defectos amplios, que afectan prácticamente a toda la pared interventricular. En las malformaciones que determinan un cortocircuito izquierda-derecha importante, se produce una hipertrofia del ventrículo derecho, a menudo asociada a dilatación del mismo. El diámetro de la arteria pulmonar está aumentado por el mayor volumen que propulsa el ventrículo derecho. Son frecuentes los cambios vasculares típicos de la hipertensión pulmonar (v. capítulo 12).

Características clínicas

Las CIV pequeñas pueden ser asintomáticas y aproximadamente la mitad de las que afectan a la porción muscular del tabique se cierran de forma espontánea durante la lactancia o la infancia. Sin embargo, los defectos de mayor tamaño provocan un importante cortocircuito izquierda-derecha crónico, que con frecuencia se complica con hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva. La hipertensión pulmonar progresiva, con la consiguiente inversión del cortocircuito y cianosis, son más precoces y frecuentes en la CIV que en la CIA. Por eso, en estas lesiones está indicada la corrección quirúrgica precoz. Los defectos de mediano o pequeño tamaño que producen lesiones por el impacto del chorro en el ventrículo derecho —que pueden ocasionar lesiones endoteliales— también aumentan el riesgo de aparición de una endocarditis infecciosa.

Conducto arterioso persistente

El *conducto arterioso* se origina en la arteria pulmonar izquierda y se une a la aorta distal en el origen de la arteria subclavia izquierda. Durante la vida intrauterina, permite el flujo de sangre desde la arteria pulmonar a la aorta, con lo que evita el paso por los pulmones que no reciben oxígeno. Poco después del parto, en los lactantes a término sanos se produce una constricción del conducto y su cierre funcional en 1-2 días; estos cambios tienen lugar en respuesta a un aumento de la oxigenación arterial, a una reducción de la resistencia vascular pulmonar y a una disminución de las concentraciones locales de prostaglandina E₂.

La obliteración completa ocurre durante los primeros meses de la vida extrauterina y deja solo un resto de tejido fibroso residual que se denomina *ligamento arterioso*. Es frecuente que se retrase el cierre del conducto (o que incluso falte por completo) en los lactantes con hipoxia (por dificultad respiratoria o cardiopatía). El CAP representa el 7% de todas las cardiopatías congénitas (v. tabla 10-1 y fig. 10-2) y la inmensa mayoría de ellas son defectos aislados (90%).

Características clínicas

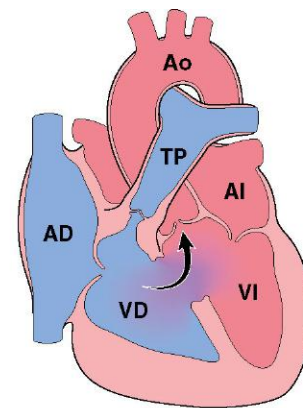
El CAP es un cortocircuito izquierda-derecha de alta presión que da lugar a soplos ásperos «en maquinaria». Los CAP pequeños no suelen producir síntomas, aunque los defectos de mayor tamaño pueden acabar provocando un síndrome de Eisenmenger con cianosis e insuficiencia cardíaca congestiva. Este cortocircuito de alta presión predispone también a los pacientes al desarrollo de una endocarditis infecciosa. Aunque, en general, se considera que los CAP aislados se deberían cerrar lo antes posible, conservar la permeabilidad del conducto (mediante la administración de prostaglandina E) puede salvar la vida en algunos casos en los que el CAP es la única forma de garantizar el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico (p. ej., en los casos de lactantes con atresia aórtica o pulmonar).

Cortocircuitos derecha-izquierda

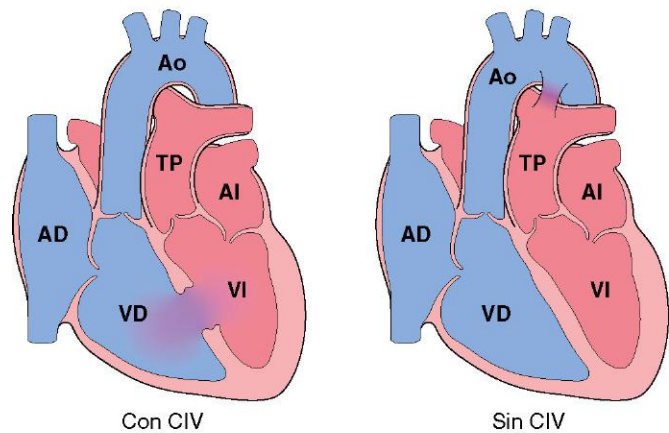
Las malformaciones cardíacas asociadas a un cortocircuito derecha-izquierda se caracterizan por una *cianosis precoz*. Esta aparece porque la sangre poco oxigenada del lado derecho del corazón fluye directamente a la circulación arterial. Dos de los trastornos más importantes asociados a una cardiopatía congénita cianógena son la *tetralogía de Fallot* y la *transposición de los grandes vasos* (fig. 10-4). Entre las consecuencias clínicas de una cianosis sistémica grave están acropaquias en las puntas de los dedos de manos y pies (*osteoartritis hipertrófica*), *policitemia* y *embolias paradójicas*.

Tetralogía de Fallot

La *tetralogía de Fallot* es la causa más frecuente de cardiopatía congénita cianógena y representa aproximadamente el 5% de todas las malformaciones cardíacas congénitas (v. tabla 10-1). Las cuatro características fundamentales son: 1) CIV; 2) obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho (estenosis subpulmonar); 3) aorta acabalgada sobre la CIV, y 4) hipertrofia ventricular derecha (fig. 10-4, A). Todas estas características propias de la tetralogía de Fallot se deben a un desplazamiento anterosuperior del tabique infundibular, que determina una tabicación anómala entre el tronco de la arteria pulmonar y la raíz de la aorta.



A. Tetralogía de Fallot clásica



B. Transposición completa

Figura 10-4 Cortocircuitos derecha-izquierda frecuentes (cardiopatías congénitas cianógenas). **A.** Tetralogía de Fallot (la flecha indica la dirección del flujo de la sangre). **B.** Transposición de las grandes arterias asociada o no a CIV. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco de la arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

una estenosis del infundíbulo (**estenosis subpulmonar**), aunque también es posible que sea secundaria a una estenosis de la válvula pulmonar o a una atresia completa valvular y de las arterias pulmonares proximales. En estos casos, un CAP o una dilatación de las arterias bronquiales pueden ser la única forma de que la sangre llegue a los pulmones.

MORFOLOGÍA

El corazón está aumentado de tamaño y tiene «forma de bota» como consecuencia de la hipertrofia ventricular derecha; la aorta proximal aparece dilatada y el tronco de la arteria pulmonar muestra hipoplasia. Las cavidades cardíacas izquierdas tienen un tamaño normal, mientras que la pared del ventrículo derecho muestra una importante hipertrofia, que incluso llega a superar el grosor del ventrículo izquierdo. La CIV suele ser grande y se localiza cerca de la porción membranosa del tabique interventricular; la válvula aórtica se encuentra situada justo por encima de la CIV (**aorta acabalgada**) y representa el principal lugar por donde fluye la sangre de los dos ventrículos. La obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho se suele deber a

Características clínicas

Entre las consecuencias hemodinámicas de la tetralogía de Fallot se encuentran un cortocircuito derecha-izquierda, la reducción del flujo sanguíneo pulmonar y el aumento del volumen aórtico. La *gravidad clínica depende fundamentalmente del grado de obstrucción al flujo de salida pulmonar*; incluso sin tratamiento, algunos pacientes sobreviven hasta la edad adulta. Por eso, cuando la obstrucción pulmonar es leve, el proceso recuerda a una CIV aislada, porque las presiones altas en el lado izquierdo solo producen un cortocircuito izquierda-derecha sin cianosis. Con más frecuencia, la estenosis pulmonar más grave determina una cianosis precoz. Además, conforme el niño crece y el corazón aumenta de tamaño, el orificio pulmonar no se expande en proporción, lo que ocasiona un agravamiento progresivo de la estenosis funcional. La estenosis del flujo pulmonar protege la

vasculatura pulmonar de las sobrecargas de presión y volumen, lo que evita el desarrollo de hipertensión pulmonar y, en ese caso, la insuficiencia ventricular derecha es infrecuente. Sin embargo, los pacientes desarrollan las secuelas típicas de una cardiopatía cianógena, como policitemia (por la hipoxia) con la consiguiente hiperviscosidad y osteoartropatía hipertrófica; el cortocircuito derecha-izquierda aumenta el riesgo de endocarditis infecciosa y embolización sistémica. Es posible realizar una reparación quirúrgica completa de la tetralogía de Fallot clásica, pero es más complicada cuando existe una atresia pulmonar.

Transposición de los grandes vasos

La transposición de los grandes vasos es una conexión discordante entre los ventrículos y los vasos que constituyen su tracto de salida. El defecto embriológico es una formación anómala de los tabiques del tronco y aortopulmonares, lo que da lugar a que la aorta se origine en el ventrículo derecho, y la arteria pulmonar, en el izquierdo (fig. 10-4, B). Sin embargo, las conexiones auriculoventriculares son normales (concordantes), en el sentido de que la aurícula derecha se une al ventrículo derecho y la aurícula izquierda se vacía en el izquierdo.

La consecuencia funcional es la separación de las circulaciones sistémica y pulmonar, situación incompatible con la vida posnatal, salvo que exista algún tipo de cortocircuito, como una CIV, que permita una mezcla adecuada de las sangres con llegada de sangre oxigenada a la aorta. De hecho, en un tercio de los casos se produce una CIV, lo que posibilita que haya un cortocircuito estable (v. fig. 10-4, B). Se produce una marcada hipertrofia del ventrículo derecho, dado que esta cavidad funciona como ventrículo sistémico, mientras que el izquierdo es atrófico, porque solo bombea hacia la circulación pulmonar de baja resistencia. Algunos pacientes con una transposición de los grandes vasos presentan un agujero oval permeable o un CAP, los cuales permiten la llegada de sangre oxigenada a la aorta, si bien tienden a cerrarse; en consecuencia, es habitual que estos lactantes deban ser intervenidos quirúrgicamente de forma urgente durante los primeros días de vida.

Características clínicas

La manifestación predominante es la cianosis y el pronóstico depende de la intensidad del cortocircuito, del grado de hipoxia tisular y de la capacidad del ventrículo derecho de mantener las presiones sistémicas. Sin cirugía (aunque el cortocircuito sea estable), la mayor parte de los pacientes con transposición de los grandes vasos no corregida fallecen a los pocos meses de nacer. Sin embargo, las actuales técnicas quirúrgicas mejoradas permiten una reparación definitiva y es frecuente la supervivencia hasta la edad adulta.

Lesiones obstructivas

La obstrucción congénita al flujo de sangre puede producirse a la altura de las válvulas cardíacas o, de forma más distal, en un vaso principal. La obstrucción puede ser proximal también a la válvula, como se describe en la estenosis subpulmonar de la tetralogía de Fallot. Algunos ejemplos relativamente frecuentes de obstrucción congénita son la estenosis de la válvula pulmonar, la estenosis o atresia de la válvula aórtica y la coartación de aorta.

Coartación de la aorta

La coartación (estenosis o constricción) de la aorta es una forma frecuente de cardiopatía congénita obstructiva (v. tabla 10-1). Los hombres se afectan dos veces más que las mujeres, aunque en las que presentan síndrome de Turner es más frecuente que se produzca una coartación. Se describen dos formas clásicas

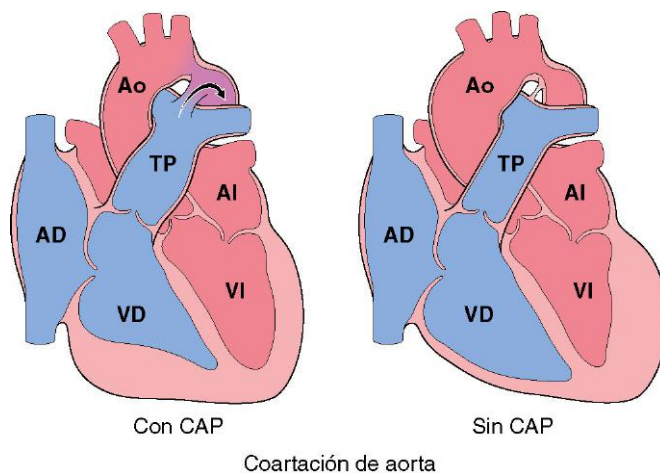


Figura 10-5 Coartación de la aorta asociada o no a conducto arterioso persistente (CAP) (las denominadas forma preductal o «del lactante» y posductal o «adulta», respectivamente); la flecha indica la dirección del flujo de la sangre. AI, aurícula izquierda; AD, aurícula derecha; Ao, aorta; TP, tronco de la arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

(fig. 10-5): 1) una forma del «lactante», caracterizada por hipoplasia del cayado de la aorta proximal al CAP, y 2) una forma «adulta» caracterizada por un plegamiento a modo de cresta bien definido de la aorta, adyacente al ligamento arterioso. La coartación puede aparecer como una malformación solitaria, pero en más de la mitad de los casos se asocia a una válvula aórtica bicúspide. Asimismo, es posible que aparezca una estenosis de la válvula aórtica, una CIA, una CIV o insuficiencia mitral.

MORFOLOGÍA

La **coartación de aorta del «lactante» (preductal)** se caracteriza por una estenosis circunferencial del segmento aórtico localizado entre la arteria subclavia izquierda y el conducto arterioso; típicamente, el conducto está permeable y es la principal fuente de aporte de sangre (no oxigenada) a la aorta distal. El tronco pulmonar está dilatado para recibir el aumento del flujo; dado que el lado derecho del corazón es responsable de la perfusión de la parte del cuerpo distal al segmento estenotizado («coartado»), el ventrículo derecho suele estar hipertrófico.

En la variante más frecuente de **coartación «adulta» (posductal)**, la aorta queda estrechada de forma abrupta por un reborde de tejido adyacente al ligamento arterioso no permeable (fig. 10-6). El segmento estenotizado está constituido por músculo liso y fibras elásticas, que se continúan con la media de la aorta. Proximal a la coartación, el cayado de la aorta y sus ramas aparecen dilatados, y el ventrículo izquierdo, hipertrófico.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen casi exclusivamente de la gravedad de la estenosis y de la permeabilidad del conducto arterioso.

- La coartación preductal con CAP suele aparecer en las fases tempranas de la vida, clásicamente como cianosis localizada en la mitad inferior del cuerpo; sin intervención, la mayor parte de los lactantes afectados no alcanzan el período neonatal.

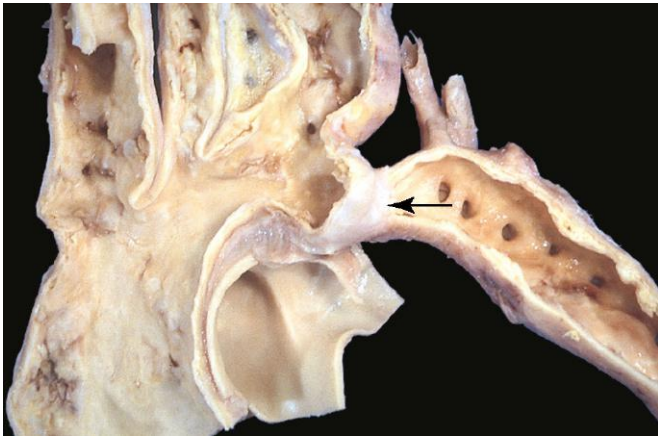


Figura 10-6 Coartación de aorta de tipo posductal. La coartación es un estrechamiento segmentario de la aorta (flecha). Estas lesiones se suelen manifestar en fases más avanzadas de la vida que las formas preductales de coartación. La aorta ascendente dilatada y las ramas de los vasos principales se encuentran situadas a la izquierda de la coartación. Las extremidades inferiores son profundas, principalmente, a través de unos conductos colaterales dilatados y tortuosos.

(Por cortesía de Sid Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- La coartación posductal sin CAP suele ser asintomática y la enfermedad no se detecta hasta bien avanzada la vida adulta. Clásicamente, se observan hipertensión de las extremidades superiores con pulsos débiles e hipotensión relativa en las extremidades inferiores, asociada a síntomas de claudicación y frialdad. Con frecuencia se desarrolla una circulación colateral «exuberante» a través de unas arterias intercostales y mamarias internas muy aumentadas de calibre; la expansión del flujo a través de estos vasos puede hacer que las costillas presenten unas «escotaduras» visibles en la radiografía.

En la mayor parte de los casos, la coartación significativa se asocia a soplos sistólicos y, en ocasiones, a un frémito palpable. Se consiguen excelentes resultados mediante la dilatación con balón o resección quirúrgica con anastomosis término-terminal (o la sustitución del segmento de la aorta afectado por un injerto protésico).

RESUMEN

Cardiopatías congénitas

- Las cardiopatías congénitas son defectos de las cavidades cardíacas o de los grandes vasos; estas alteraciones determinan un cortocircuito de la sangre entre la circulación derecha e izquierda o producen obstrucción al flujo de salida. Las lesiones pueden ser relativamente asintomáticas o rápidamente mortales. Pueden contribuir causas medioambientales (tóxicas o infecciosas) y genéticas.
- Los cortocircuitos izquierda-derecha son los más frecuentes y, típicamente, se asocian a CIA, CIV o CAP. Estas lesiones causan una sobrecarga crónica de presión y volumen en el lado derecho, que acaba provocando hipertensión pulmonar con inversión del flujo y cortocircuitos derecha-izquierda con cianosis (*síndrome de Eisenmenger*).
- Los cortocircuitos derecha-izquierda se deben, principalmente, a la tetralogía de Fallot o la transposición de los grandes vasos. Estas lesiones provocan cianosis de aparición

precoz y se asocian a policitemia, osteoartropatía hipertrófica y embolias paradójicas.

- Entre las lesiones obstructivas se encuentran las distintas formas de coartación de la aorta; la gravedad clínica de las mismas depende del grado de estenosis y de la permeabilidad del conducto arterioso.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Dado que los miocardiocitos generan energía de forma casi exclusiva mediante fosforilación oxidativa mitocondrial, la función cardíaca depende estrictamente de la existencia de un flujo continuo de sangre oxigenada a través de las arterias coronarias. Cardiopatía isquémica (CPI) es un término amplio, en el que se engloban varios síndromes estrechamente relacionados debidos a la *isquemia* miocárdica, que es el desequilibrio entre la irrigación de sangre cardíaca (perfusión) y las necesidades de oxígeno y nutrientes del miocardio. A pesar de los grandes avances en el tratamiento durante los últimos 25 años, las distintas formas de CPI siguen siendo la principal causa de mortalidad en EE. UU. y otros países desarrollados y ocasionan siete millones de muertes anuales en todo el mundo.

En más del 90% de los casos, la CPI es consecuencia de una reducción del flujo coronario de sangre secundario a una aterosclerosis obstructiva (v. capítulo 9). Por eso, salvo que se especifique lo contrario, el término CPI se considera sinónimo de enfermedad arterial coronaria (EAC). En la mayor parte de los casos, los síndromes de CPI son manifestaciones tardías de una aterosclerosis coronaria que se va formando de forma gradual durante décadas (incluso desde la infancia o adolescencia).

Con menos frecuencia, la CPI es consecuencia de un incremento de la demanda (p. ej., aumento de la frecuencia cardíaca o hipertensión), de una reducción del volumen de sangre (p. ej., hipotensión o shock), de una reducción de la oxigenación (p. ej., neumonía o ICC) o de una reducción de la capacidad de transportar oxígeno de la sangre (p. ej., secundaria a anemia o intoxicación por monóxido de carbono).

Las manifestaciones de la CPI son consecuencia directa del aporte de sangre insuficiente al corazón. La presentación clínica puede corresponder a uno o más de los siguientes *síndromes cardíacos*:

- *Angina de pecho*: la isquemia induce dolor, pero es insuficiente para ocasionar la muerte de los miocardiocitos. La angina puede ser *estable* (que aparece de forma predecible con un nivel de esfuerzo determinado), deberse a un espasmo vascular (*angina de Prinzmetal*) o ser *inestable* (aparición con niveles de esfuerzo cada vez menores e incluso en reposo).
- *Infarto agudo de miocardio (IAM)*: la gravedad y la duración de la isquemia son suficientes para producir la muerte de los miocardiocitos.
- *CPI crónica con ICC*: la descompensación cardíaca progresiva tras un IAM o secundaria a la acumulación de pequeñas lesiones isquémicas acaba precipitando un fracaso mecánico de la bomba.
- *Muerte súbita cardíaca (MSC)*: puede ser consecuencia de una lesión tisular secundaria a un IM, pero, en general, se relaciona más con una *arritmia* mortal sin necrosis de los miocardiocitos (v. más adelante en «Arritmias»).

El término *síndrome coronario agudo* se aplica a cualquiera de las tres manifestaciones extremadamente graves de la CPI —angina inestable, IAM y MSC—.

Epidemiología

Casi medio millón de norteamericanos fallecen cada año por una CPI. A pesar de que esta cifra representa una carga muy elevada, supone un avance espectacular en comparación con épocas previas; tras alcanzar un máximo en 1963, la mortalidad relacionada con la CPI en EE. UU. ha disminuido un 50%. Esta mejora se puede atribuir en gran medida a las intervenciones que han reducido los *factores de riesgo cardíaco* (conductas o trastornos que favorecen la aterosclerosis) (v. capítulo 9), sobre todo programas de abandono del tabaquismo, tratamiento de la hipertensión y de la diabetes, y el uso de fármacos hipocolesterolémicos. En menor medida también han contribuido los *avances terapéuticos y diagnósticos*, entre los que destacan la profilaxis con ácido acetilsalicílico, el mejor control de las arritmias, las unidades de cuidados coronarios, la trombólisis en el IM, la angioplastia y las endoprótesis endovasculares, y la cirugía de derivación de la arteria coronaria. Mantener esta tendencia a la baja de la mortalidad planteará un reto especialmente difícil, dadas la longevidad predicha de los descendientes del «baby boom» y la epidemia de obesidad que asola EE. UU. y otras partes del mundo.

PATOGENIA

Fundamentalmente, la CPI se debe a una perfusión coronaria inadecuada en relación con las necesidades del miocardio. Este desequilibrio se produce como consecuencia de la combinación de una oclusión aterosclerótica previa («fija») de las arterias coronarias y de una trombosis y/o vasoespasmo recientes superpuestos.

La estenosis por aterosclerosis puede afectar a cualquiera de las arterias coronarias —descendente anterior izquierda (ADAI), circunfleja izquierda (ACI) y coronaria derecha (ACD)— por separado o en cualquier combinación. Las placas con repercusión clínica se pueden localizar en cualquier zona, pero suelen afectar a los primeros centímetros de la ADAI y de la ACI, así como a toda la longitud de la ACD. En ocasiones se afectan las ramas secundarias (p. ej., las diagonales de la ADAI, las marginales obtusas de la ACI o la descendente posterior de la ACD).

Las obstrucciones fijas que ocluyen menos del 70% de la luz de una arteria coronaria son asintomáticas, incluso durante el esfuerzo. Por el contrario, las lesiones que ocluyen más del 70% de la luz de un vaso —con lo que provocan la denominada **estenosis crítica**— suelen producir síntomas cuando aumenta la demanda; en los casos de estenosis crítica, unos niveles de esfuerzo concretos producen de forma predecible dolor torácico y se dice que el paciente sufre una **angina estable**. Una estenosis fija que ocluye el 90% de la luz o más provoca un flujo coronario inadecuado con síntomas, incluso en reposo —lo que representa una de las formas de **angina inestable** (v. comentario posterior)—.

Es importante que si una lesión aterosclerótica ocluye progresivamente una arteria coronaria a una velocidad suficientemente lenta a lo largo de los años, la remodelación de los demás vasos coronarios puede aportar un flujo compensador para la zona de riesgo; esta **perfusión colateral** puede, posteriormente, protegerla frente a un IM, aunque el vaso llegara a ocluirse por completo. Por desgracia, cuando el bloqueo coronario tiene lugar de forma aguda, no hay tiempo suficiente para que llegue a desarrollarse el flujo colateral, por lo que se producirá un infarto.

Los siguientes elementos contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis coronaria y a sus consecuencias:

- La **inflamación** juega un papel clave en todos los estadios de la aterosclerosis, desde el inicio a la rotura de la placa (v. capítulo 9). La aterosclerosis comienza con la interacción de las células endoteliales y los leucocitos circulantes, que

determinan el reclutamiento y la activación de linfocitos T y macrófagos. Posteriormente, estas células facilitan la acumulación y la proliferación de células musculares lisas, con una producción variable de matriz, y todas ellas van a recubrir un núcleo ateromatoso constituido por lípidos, colesterol, calcificación y restos necróticos. En los estadios tardíos, se produce una desestabilización de la placa aterosclerótica por secreción de las metaloproteinasas de los macrófagos.

- La **trombosis asociada a la rotura de la placa suele provocar un síndrome coronario agudo**. La oclusión vascular parcial por un trombo recién formado sobre una placa de aterosclerosis rota puede aparecer y desaparecer con el tiempo y ocasionar una angina inestable o la muerte súbita; de forma alternativa, incluso la oclusión parcial de la luz por un trombo puede comprometer el flujo de sangre lo bastante como para que se produzca un infarto pequeño en la zona más interna del miocardio (**infarto subendocárdico**). Los trombos en organización elaboran potentes activadores de la proliferación muscular lisa, que pueden contribuir al crecimiento de las lesiones ateroscleróticas. El trombo mural en una arteria coronaria también puede originar émbolos; de hecho, es posible encontrar émbolos pequeños en la circulación intramiocárdica distal (asociados a microinfartos) en la autopsia de los pacientes con una angina inestable. En los casos más graves, un trombo sobre una placa rota que provoca una obstrucción completa puede ser causa de un IM masivo.
- La **vasoconstricción** compromete de forma directa el diámetro luminal; además, al aumentar las fuerzas de cizallamiento mecánico a nivel local, el espasmo vascular puede favorecer la rotura de la placa. La vasoconstricción a la altura de las placas de aterosclerosis se puede estimular por: 1) agonistas adrenérgicos circulantes; 2) el contenido de las plaquetas liberado localmente; 3) el desequilibrio entre los factores relajantes de las células endoteliales (p. ej., óxido nítrico) y los factores inductores de contracción (p. ej., endotelina) por disfunción endotelial, y 4) mediadores liberados de las células inflamatorias perivasculares.

Cambio agudo en la placa. La aparición de una isquemia miocárdica depende no solo de la gravedad y la extensión de la aterosclerosis fija sino también de los cambios dinámicos sobre la morfología de la placa coronaria. **En la mayor parte de los pacientes, la angina inestable, el infarto y, con frecuencia, la muerte súbita cardíaca se producen como consecuencia de un cambio abrupto en la placa seguido de trombosis** —motivo por el cual se habla de **síndrome coronario agudo** (fig. 10-7)—.

El acontecimiento iniciador típico es una rotura súbita de una placa con oclusión parcial. Es posible que participe más de un mecanismo de lesión: **rotura, formación de fisuras o ulceración** de la placa, que puede exponer los elementos muy trombógenos o la membrana basal subendotelial subyacente y ocasionar una trombosis rápida. Además, la **hemorragia dentro del núcleo de las placas** puede expandir su volumen y agravar, de este modo, el grado de oclusión luminal de forma aguda.

Se cree que los factores que inducen un cambio agudo sobre la placa aumentan la susceptibilidad de la lesión a la rotura en relación con el estrés mecánico. Pueden participar factores **intrínsecos** propios de la composición y de la estructura de la placa (v. capítulo 9), así como factores **extrínsecos**, como la presión arterial y la reactividad de las plaquetas, de la siguiente forma:

- Las placas que contienen grandes núcleos ateromatosos o presentan una delgada cubierta fibrosa suprayacente tienen

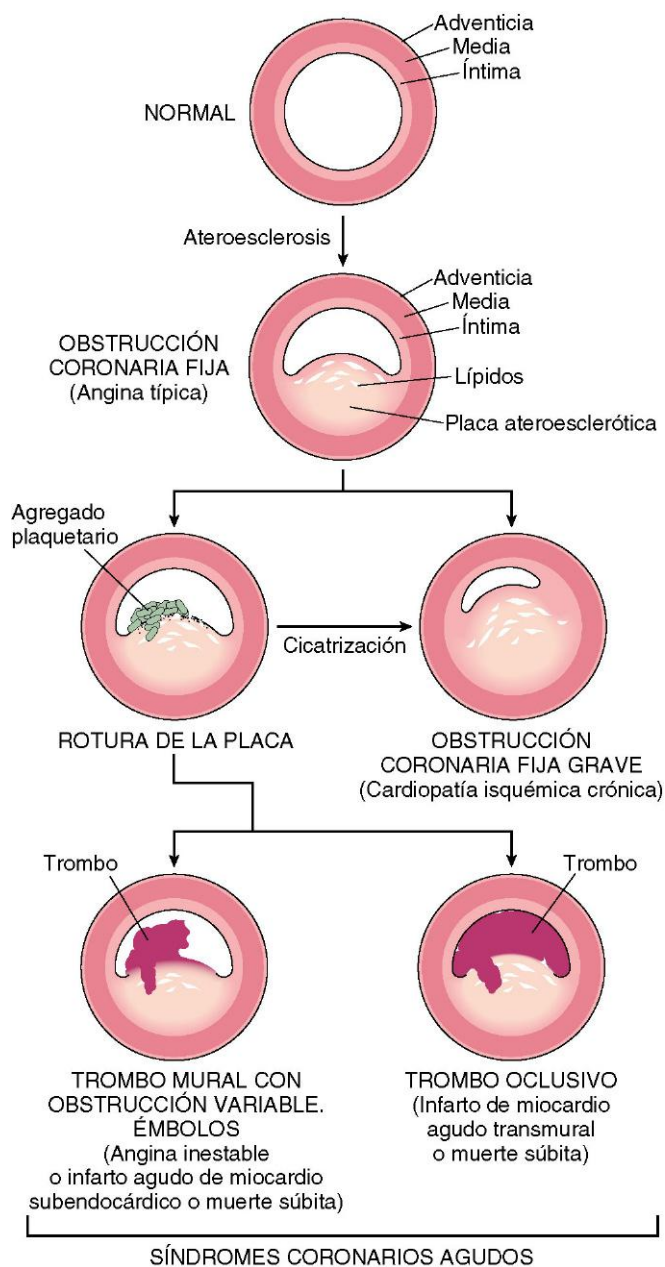


Figura 10-7 Diagrama de la progresión secuencial de las lesiones en la arteria coronaria que provocan los distintos síndromes coronarios agudos.

(Modificado y reproducido a partir de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63.)

más riesgo de rotura y por eso se llaman «vulnerables». Se suelen producir fisuras en la unión entre la cápsula fibrosa y el segmento adyacente de la arteria normal que no tiene placa, dado que, en esta zona, las fuerzas mecánicas son máximas, y la cubierta fibrosa, más delgada. Las cápsulas fibrosas están sometidas a una remodelación continua, y este equilibrio global entre la síntesis y la degradación del colágeno determina la resistencia mecánica y la estabilidad de la placa. Las células musculares lisas producen el colágeno, que se degrada por la acción de las metaloproteinasas elaboradas por los macrófagos. En consecuencia, las lesiones ateroscleróticas con escasas células musculares lisas o una gran cantidad de células inflamatorias son más vulnerables a la rotura. Es interesante saber que las estatinas (inhibidoras de la hidroximetilglutaril

Co-A reductasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol) puede aportar beneficios adicionales en la EAC y la CPI, porque **reducen la inflamación en la placa y aumentan su estabilidad**, además de disminuir los niveles de colesterol.

- Los factores **extrínsecos** que influyen en la placa también tienen importancia. La estimulación adrenérgica puede representar una tensión física sobre la placa porque provoca hipertensión o vasoespasmo local. De hecho, es posible que el pico de estimulación adrenérgica que se produce al despertarse y levantarse explique que la incidencia de IAM sea máxima entre las 6 y las 12 de la mañana. El estrés emocional intenso también provoca una estimulación adrenérgica, lo que explica la asociación entre las catástrofes naturales, como terremotos o inundaciones, con ondas secundarias de IM en los individuos susceptibles.

En la mayor parte de los casos, la «lesión culpable» vulnerable en los pacientes que sufren un IM no ocasionaba una estenosis crítica ni tampoco síntomas antes de romperse. Como se ha comentado anteriormente, los síntomas anginosos suelen aparecer en lesiones fijas con una oclusión superior al 70% de forma crónica. Los estudios anatomopatológicos y clínicos demuestran que dos terceras partes de las placas que se rompen producían una estenosis del 50% o menor antes de su rotura y el 85% tenían una oclusión estenótica inicial del 70% o menos. La preocupante conclusión que se extrae de estos datos es que un gran número de adultos asintomáticos presentan un riesgo importante de sufrir un episodio coronario extremadamente grave. De momento no resulta posible predecir la rotura de la placa en un paciente determinado.

La rotura de la placa y la consiguiente trombosis no oclusiva también son complicaciones frecuentes, repetitivas y, con frecuencia, asintomáticas del ateroma. La curación de una placa con rotura subclínica y la trombosis subyacente son importantes mecanismos por los que se produce un aumento de tamaño progresivo de las lesiones de aterosclerosis (v. fig. 10-7).

Angina de pecho

La *angina de pecho* es un dolor torácico intermitente ocasionado por una isquemia miocárdica temporal y reversible. El dolor posiblemente sea una consecuencia de la liberación inducida por la isquemia de adenosina, bradicinina y otras moléculas, que estimulan las aferencias autónomas. Se reconocen tres variantes:

- La *angina típica* o *estable* es un dolor torácico episódico predecible asociado a un nivel de esfuerzo concreto o a otras causas de aumento de las exigencias (p. ej., taquicardia). Clásicamente, el dolor se describe como una sensación opresiva subesternal, que se puede irradiar hacia el brazo o la mandíbula izquierdos (*dolor referido*). Se suele aliviar con el reposo (reducción de la demanda) o mediante el uso de fármacos, como la nitroglicerina, un vasodilatador que incrementa la perfusión coronaria.
- La *angina de Prinzmetal* o *variante* se produce en reposo y se debe a un espasmo de la arteria coronaria. Aunque es típico que estos espasmos sucedan sobre las placas de aterosclerosis existentes o cerca de las mismas, también es posible que afecte a vasos totalmente normales. Habitualmente, la angina de Prinzmetal responde con rapidez a vasodilatadores, como la nitroglicerina y los antagonistas del calcio.
- La *angina inestable* (llamada también *angina in crescendo*) se caracteriza por un dolor cada vez más frecuente, que se precipita con esfuerzos cada vez menores o que incluso aparece en reposo. La angina inestable se asocia a una rotura de la placa con trombosis superpuesta, embolización distal del trombo y/o vasoespasmo; a menudo constituye una señal de alerta de un IM, que aparecerá cuando la oclusión vascular sea completa.

Infarto de miocardio

El *infarto de miocardio* (IM), que con frecuencia se llama «ataque al corazón», es una *necrosis del músculo cardíaco secundaria a isquemia*. Aproximadamente 1,5 millones de personas sufren cada año un IM en EE. UU., de las que un tercio fallecen —la mitad antes de poder llegar al hospital—. La principal causa de la CPI es la aterosclerosis; aunque los IM pueden aparecer prácticamente a cualquier edad, *su frecuencia aumenta de forma progresiva con la edad y al aumentar los factores de riesgo de la aterosclerosis* (v. capítulo 9). A pesar de todo, aproximadamente el 10% de los IM se producen antes de los 40 años, y el 45%, antes de los 65. Afecta por igual a caucásicos y a personas de raza negra. Los hombres tienen un riesgo significativamente superior que las mujeres, aunque esta diferencia se va reduciendo progresivamente con la edad. En general, las mujeres muestran una notable protección frente al IM durante los años fértiles. Sin embargo, la menopausia —con la consiguiente reducción en la producción de estrógenos— se asocia a una exacerbación de la enfermedad arterial coronaria y la CPI es la causa más frecuente de muerte en las ancianas.

PATOGENIA

La inmensa mayoría de los IM se deben a una trombosis aguda de la arteria coronaria (v. fig. 10-7). En la mayor parte de los casos, la rotura de una placa de aterosclerosis previa precede a la generación de un trombo, a oclusión vascular y al consiguiente infarto transmural del miocardio distal. Sin embargo, en el 10% de los IM la lesión transmural aparece sin una enfermedad vascular aterosclerótica oclusiva asociada, y la mayoría de estos infartos se atribuyen a un espasmo de la arteria coronaria o a la embolización de un trombo mural (p. ej., en casos de fibrilación auricular) o de vegetaciones valvulares. En ocasiones no se reconocen trombos o émbolos, especialmente en infartos limitados a la parte más interna del miocardio (subendocárdicos). En estos casos, la aterosclerosis coronaria difusa grave determina una perfusión marginal del corazón y, en este contexto, un período prolongado de aumento de la exigencia (p. ej., en caso de taquicardia o hipertensión) puede originar una necrosis isquémica del miocardio más distal a los vasos del epicardio. Por último, la isquemia sin aterosclerosis o enfermedad tromboembólica detectable se puede deber a trastornos de las arteriolas intramiocárdicas pequeñas, como vasculitis, depósitos de amiloide o estasis, como se observa en la drepanocitosis.

Oclusión de la arteria coronaria. En un **IM típico**, se produce la siguiente secuencia de acontecimientos:

- Una placa de ateroma sufre una rotura súbita por hemorragia intraplaca o fuerzas mecánicas, lo que expone el colágeno subendotelial y el contenido de la placa necrótica a la sangre.
- Las plaquetas se adhieren, agregan y activan, liberando tromboxano A₂, adenosina difosfato (ADP) y serotonina, lo que provoca una mayor agregación de plaquetas y vasoespasmo (v. capítulo 3).
- La activación de la coagulación por la exposición del factor tisular y otros mecanismos agrava el trombo que está creciendo.
- El trombo puede evolucionar en pocos minutos y ocluir por completo la luz de la arteria coronaria.

Las evidencias acerca de esta situación proceden de los estudios de autopsia de pacientes fallecidos por un IAM, así como de estudios de imagen que muestran una elevada frecuencia de oclusión trombótica poco después del IM. La angiografía realizada a las 4 h del comienzo de un IM revela una trombosis coronaria casi en el 90% de los casos. Cuando la angiografía

se realiza 12-24 h después de la aparición de los síntomas, solo se reconoce trombosis en el 60% de los casos, **incluso sin intervención**. Por tanto, al menos algunas oclusiones se eliminan de forma espontánea por lisis del trombo o relajación del espasmo. Esta secuencia de acontecimientos de un IM típico también tiene implicaciones terapéuticas: la trombólisis y/o la angioplastia precoces pueden limitar la extensión de la necrosis del miocardio con muy buenos resultados.

Respuesta miocárdica a la isquemia. La pérdida de la irrigación del miocardio se asocia a profundas consecuencias funcionales, bioquímicas y morfológicas. A los pocos segundos de la obstrucción vascular, se interrumpe la glucólisis aeróbica y, en consecuencia, se reduce el nivel de adenosina trifosfato (ATP) y se acumulan metabolitos que pueden ser nocivos (ácido láctico) en los miocardiocitos. La consecuencia **funcional** es una pérdida rápida de la contractilidad, que aparece aproximadamente 1 min después de que lo haga la isquemia. Los cambios ultraestructurales (incluidas la relajación de las miofibrillas, el agotamiento del glucógeno, y la tumefacción celular y mitocondrial) se vuelven evidentes con rapidez. Estos cambios precoces pueden ser **reversibles**. Solo la isquemia grave de 20-40 min de duración como mínimo ocasiona lesiones **irreversibles** y muerte de los miocardiocitos, con la consiguiente necrosis coagulativa (v. capítulo 1). Cuando la isquemia se prolonga más, aparecen daños vasculares y, en consecuencia, trombosis microvascular.

Por tanto, si se recupera el flujo de sangre al miocardio antes de la aparición de lesiones irreversibles, será posible conservar la viabilidad celular; este es el fundamento del diagnóstico precoz del IM y de la intervención rápida mediante trombólisis o angioplastia para salvar el miocardio en riesgo. Sin embargo, como se comenta más adelante, la reperfusión también puede tener efectos no deseados. Además, a pesar de realizar la reperfusión a tiempo, en el estado postisquémico, el miocardio sigue siendo muy disfuncional durante varios días. Esta alteración se debe a trastornos persistentes en la bioquímica celular que provocan una situación de falta de contractilidad (**aturdimiento del miocardio**). Este aturdimiento puede ser lo bastante grave como para que aparezca una insuficiencia cardíaca temporal, aunque reversible.

La isquemia miocárdica también contribuye a las arritmias, que probablemente provoquen una **inestabilidad (irritabilidad) eléctrica** en las regiones isquémicas del corazón. Aunque una lesión masiva del miocardio puede originar una insuficiencia mecánica mortal, la muerte súbita cardíaca en el contexto de una isquemia miocárdica se suele deber a una fibrilación ventricular ocasionada por la irritabilidad del miocardio (80-90% de los casos).

Las lesiones irreversibles de los miocardiocitos isquémicos afectan, en primer lugar, a la zona subendocárdica (fig. 10-8). Esta región resulta especialmente susceptible a la isquemia porque es la última que recibe la sangre aportada por los vasos del epicardio, así como por estar expuesta a unas presiones intramurales relativamente elevadas, que dificultan el flujo de sangre. Cuando se prolonga la isquemia, un frente de onda de muerte celular se desplaza hacia otras regiones del miocardio y el infarto alcanza una extensión máxima en 3-6 h; si no se interviene, el infarto puede afectar a todo el espesor de la pared (**infarto transmural**). La actuación clínica durante esta ventana de tiempo crítica puede reducir el tamaño del infarto en el «territorio de riesgo».

Patrones del infarto. La localización, el tamaño y las características morfológicas del infarto agudo de miocardio dependen de múltiples factores:

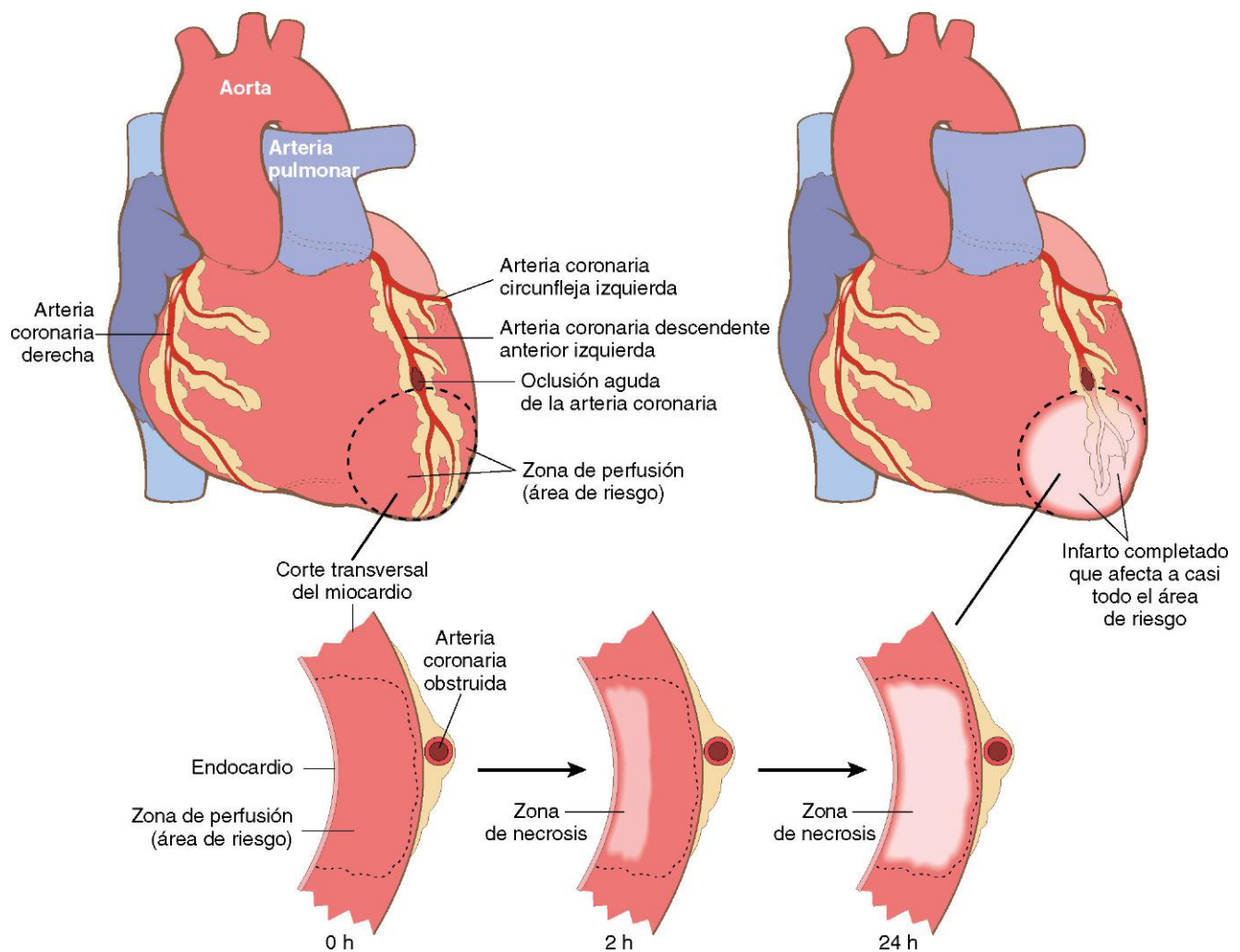


Figura 10-8 Progresión de la necrosis miocárdica tras la oclusión de la arteria coronaria. Un segmento transmural del miocardio, cuya perfusión depende del vaso ocluido, representa el área de riesgo (*marcada*). La necrosis comienza en la región subendocárdica en la zona isquémica y con el tiempo se va ampliando hasta afectar todo el espesor parietal. Obsérvese que una zona muy estrecha de miocardio localizada justo por debajo del endocardio no se ve afectada por la necrosis porque recibe oxígeno mediante difusión del ventrículo.

- El tamaño y la distribución del vaso afectado (fig. 10-9)
- La velocidad de desarrollo y la duración de la oclusión
- Las demandas metabólicas del miocardio (afectadas, por ejemplo, por la presión arterial y la frecuencia cardíaca)
- La extensión del riego colateral

Una oclusión aguda de la arteria descendente anterior izquierda (ADAI) proximal causa el 40-50% de todos los IM y normalmente determina un infarto de la pared anterior del ventrículo izquierdo, de los dos tercios anteriores del tabique ventricular y de la mayor parte de la punta del corazón, mientras que una oclusión más distal del mismo vaso podría afectar exclusivamente a la punta. De forma similar, una oclusión aguda de la arteria circunfleja izquierda (ACI) en su parte proximal (que se encuentra en el 15-20% de los IM) ocasionará necrosis de la pared lateral del ventrículo izquierdo, y la oclusión de la arteria coronaria derecha (ACD) proximal (30-40% de los IM) afectará a la mayor parte del ventrículo derecho. El tercio posterior del tabique y la parte posterior del ventrículo izquierdo reciben el riego de la arteria descendente posterior. Esta se puede originar en la ACD (90% de los casos) o en la ACI. Por convención, se llama arteria dominante a aquella

coronaria —ACD o ACI— que da origen a la arteria descendente posterior, por lo que es responsable de la perfusión del tercio posterior del tabique. Por tanto, en un corazón **con dominancia derecha**, la oclusión de la ACD puede ocasionar una lesión isquémica en el ventrículo izquierdo, mientras que en el corazón **con dominancia izquierda**, la oclusión de la arteria coronaria izquierda principal afectará, en general, a todo el ventrículo izquierdo y al tabique. En ocasiones se encuentran oclusiones coronarias en la arteria coronaria izquierda principal —que se han denominado «generadoras de viudas», porque se afecta una proporción tan amplia del territorio miocárdico que una obstrucción aguda en esta zona suele provocar la muerte del paciente—. Las oclusiones podrían afectar también a ramas secundarias, como las diagonales de la ACD o las marginales de la ACI. Por el contrario, es infrecuente la arterioesclerosis o trombosis significativas de las ramas intramiocárdicas penetrantes de las arterias coronarias.

Aunque las tres arterias coronarias principales son terminales, estos vasos del epicardio están interconectados mediante numerosas anastomosis intercoronarias (**circulación colateral**). Aunque estos canales normalmente están cerrados,

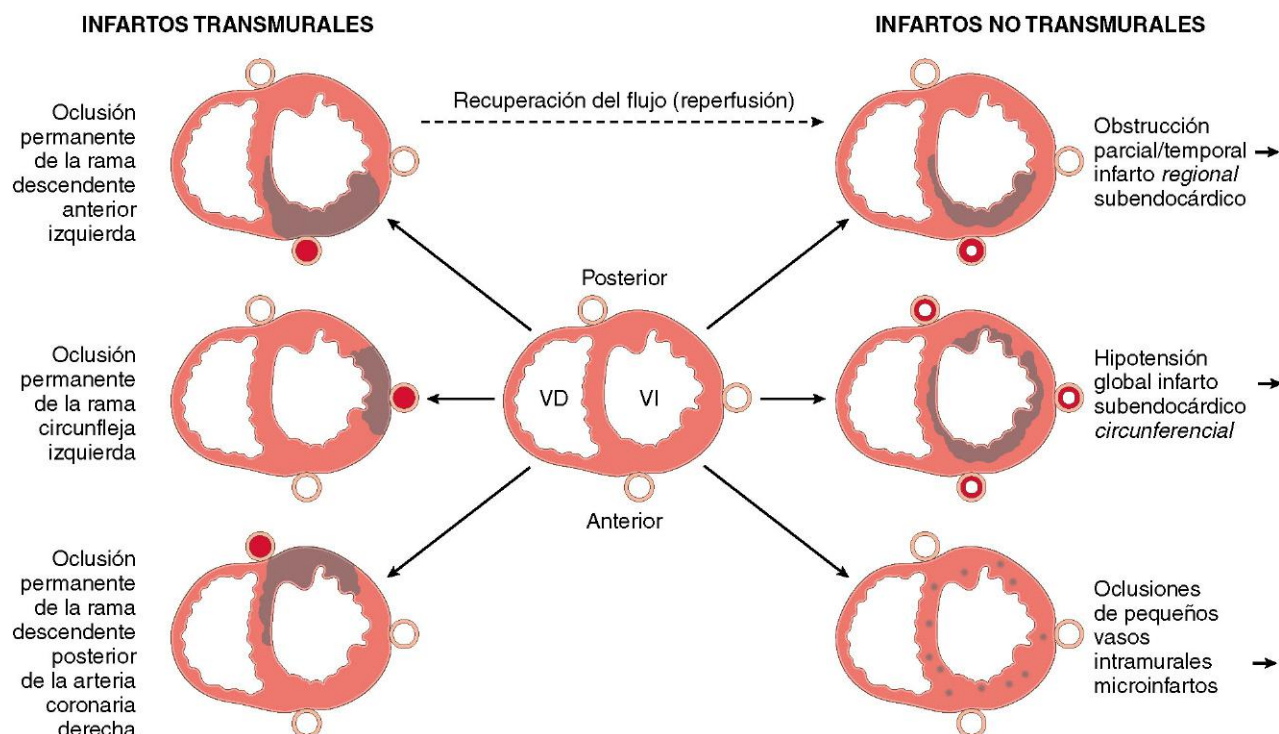


Figura 10-9 Relación entre la localización del infarto de miocardio y la naturaleza de la reducción de la perfusión. *Izquierda.* Patrones de infarto transmural secundarios a la oclusión de una arteria coronaria principal. El ventrículo derecho puede resultar afectado cuando se ocluye la arteria coronaria principal derecha (no se muestra). *Derecha.* Patrones de infarto secundarios a una oclusión parcial o temporal (*arriba*), hipotensión global añadida a una enfermedad fija de tres vasos (*centro*) o a la oclusión de pequeños vasos intramiocárdicos (*abajo*).

la estenosis gradual de una arteria permite que la sangre fluya desde las zonas de alta presión a las de baja a través de canales laterales. De este modo, una dilatación gradual de las colaterales puede aportar una perfusión adecuada a algunas regiones del miocardio aunque se ocluya un vaso del epicardio. Según el tamaño del vaso implicado y el grado de circulación colateral, los infartos de miocardio pueden seguir uno de los siguientes patrones.

- Los **infartos transmurales** afectan a todo el espesor del ventrículo y se deben a la oclusión de un vaso del epicardio por una combinación de aterosclerosis crónica y trombosis aguda; típicamente, este tipo de IM transmurales determinan elevaciones del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) y pueden presentar ondas Q negativas con pérdida de la amplitud de la onda R. Estos infartos se llaman también IM con elevación del segmento ST (IMEST).
- Los **infartos subendocárdicos** se limitan al tercio interno del miocardio y no suelen asociarse a elevaciones del segmento ST o a ondas Q en el ECG. Como se comentó anteriormente, la región subendocárdica es la más vulnerable a la hipoperfusión y la hipoxia. Por eso, cuando existe una arteriopatía coronaria grave, una reducción temporal del aporte de oxígeno (por hipotensión, anemia o neumonía) o el aumento de las exigencias de oxígeno (como sucede en la taquicardia o la hipertensión) puede ocasionar una lesión isquémica subendocárdica. Este patrón aparece también cuando se lisa un trombo oclusivo antes de que se desarrolle un infarto de espesor completo.
- Los **infartos microscópicos** aparecen cuando se ocluyen vasos pequeños y pueden no asociarse a ninguna alteración del ECG diagnóstica. Pueden aparecer en pacientes con vasculitis, embolización de las vegetaciones valvular o

trombos murales o en los espasmos vasculares secundarios al aumento de las catecolaminas—que pueden ser endógenas (p. ej., feocromocitoma o estrés extremo) o exógenas (p. ej., cocaína)—.

MORFOLOGÍA

Casi todos los infartos transmurales (con afectación del 50% o más del grosor ventricular) afectan al menos a una parte del ventrículo izquierdo y/o al tabique interventricular. Aproximadamente el 15-30% de los IM con afectación de la pared posterior o posteroseptal también afectan al ventrículo derecho. Los infartos aislados de este representan exclusivamente el 1-3% de los casos. Incluso en los infartos transmurales se conserva un estrecho ribete (de aproximadamente 0,1 mm) de miocardio subendocárdico viable por difusión de oxígeno y nutrientes desde la luz ventricular.

Los aspectos macroscópico y microscópico de un IM dependen de la antigüedad de la lesión. Las áreas de lesión evolucionan a través de una secuencia muy característica de cambios morfológicos desde la necrosis de coagulación hasta la inflamación aguda, que más tarde se hace crónica, y la fibrosis (tabla 10-3). La necrosis miocárdica evoluciona de forma invariable hasta formar una cicatriz sin regeneración significativa; se están realizando estudios para valorar si se pueden emplear células madre tisulares para regenerar el miocardio funcional, pero todavía no se han obtenido datos que avalen su uso.

Puede resultar muy difícil reconocer los infartos de miocardio muy recientes, sobre todo cuando la muerte se produce en pocas horas. **Los infartos de miocardio de menos de 12 h de evolución no suelen reconocerse**

Tabla 10-3 Evolución de los cambios morfológicos en el infarto de miocardio

Evolución temporal	Características macroscópicas	Características con microscopio óptico	Hallazgos en microscopia electrónica
Daño reversible			
0-1/2 h	Ninguna	Ninguna	Relajación de las miofibrillas; pérdida de glucógeno; edema mitocondrial
Daño irreversible			
½-4 h	Ninguna	En general, ninguna; aspecto ondulado variable de las fibras en el margen	Rotura del sarcolema; densidades amorfas en las mitocondrias
4-12 h	Moteado oscuro en ocasiones	Comienzo de la necrosis por coagulación; edema; hemorragia	
12-24 h	Moteado oscuro	Evolución de la necrosis por coagulación; picnosis nuclear; aspecto hipereosinófilo de los miocitos; necrosis en bandas de contracción marginal; aparición del infiltrado de neutrófilos	
1-3 días	Moteado con centro del infarto pardo-amarillento	Necrosis por coagulación con pérdida de núcleos y estrías; infiltrados intersticiales de neutrófilos	
3-7 días	Borde hiperémico; ablandamiento pardo-amarillento central	Inicio de la desintegración de las miofibrillas muertas con muerte de los neutrófilos; fagocitosis precoz de las células muertas por los macrófagos en el borde del infarto	
7-10 días	Máximo grado de reblandecimiento con aspecto pardo-amarillento y márgenes deprimidos pardo-rojizos	Fagocitosis bien desarrollada de las células muertas; formación inicial de tejido de granulación fibrovascular en los márgenes	
10-14 días	Bordes del infarto gris-rojizos deprimidos	Tejido de granulación bien establecido con vasos neoformados y depósito de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz blanquecina-grisácea, progresiva desde el borde hacia el centro del infarto	Aumento del depósito de colágeno con reducción de la celularidad	
>2 meses	Cicatrización completa	Densa cicatriz colágena	

macroscópicamente. Sin embargo, sí es posible visualizar los infartos de más de 3 h de evolución si se expone el miocardio a unas tinciones vitales, como el cloruro de trifeniltetrazóilo, un sustrato de la lactato-deshidrogenasa. Dado que esta enzima se agota en la zona de necrosis isquémica (se extravasa desde las células lesionadas), el área del infarto queda sin teñir (pálida), mientras que las cicatrices antiguas aparecen blancas y brillantes (fig. 10-10). **En general, a las 12-24 h del IM es posible identificar el infarto por una decoloración rojo-azulada secundaria a la extravasación y al atrapamiento de la sangre.** Posteriormente, los infartos se van delimitando cada vez mejor como áreas blandas pardo-amarillentas; a los 10-14 días los infartos aparecen rodeados por un tejido de granulación hiperémico (muy vascularizado). Durante las semanas posteriores, el tejido infartado evoluciona hasta formar una cicatriz fibrosa.

Se produce una secuencia de cambios característica también en el aspecto microscópico (v. tabla 10-3 y fig. 10-11). Las características típicas de la necrosis de coagulación (v. capítulo 1) se hacen detectables a las 4-12 h del infarto. Pueden aparecer también «fibras onduladas» en los márgenes de un infarto, que reflejan el estiramiento y el plegamiento de las fibras muertas que no se contraen. Es posible que la isquemia subletal induzca una **vacuolización intracelular de los miocardiocitos**; estos son viables, pero con frecuencia se contraen mal.

El miocardio necrótico induce una inflamación aguda (que típicamente resulta más llamativa a los 1-3 días del IM), seguida de una onda de macrófagos que eliminan los miocardiocitos necróticos y los fragmentos de los neutrófilos (más llamativa

a los 5-10 días del IM). La zona infartada es sustituida progresivamente por un tejido de granulación (que es más llamativo 1-2 semanas después del IM), que a su vez representa un andamiaje provisional sobre el cual se forma una cicatriz de

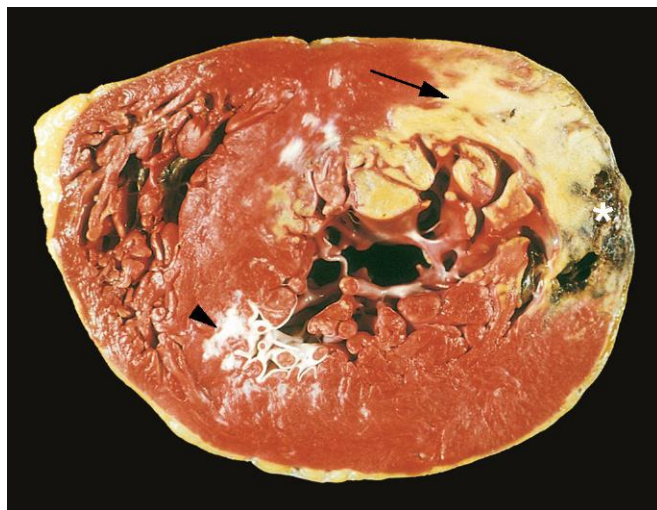


Figura 10-10 Infarto agudo de miocardio en la región posterolateral del ventrículo izquierdo, que se identifica por la ausencia de tinción con cloruro de trifeniltetrazóilo en las áreas de necrosis (flecha); esta falta de tinción se debe a la extravasación de las enzimas tras la muerte celular. Obsérvese la cicatriz anterior (punta de flecha), que sugiere un infarto antiguo. La hemorragia miocárdica en el margen derecho del infarto (asterisco) se debe a la rotura ventricular y fue la causa aguda del fallecimiento de este paciente (la muestra está orientada de forma que la pared posterior está situada arriba).

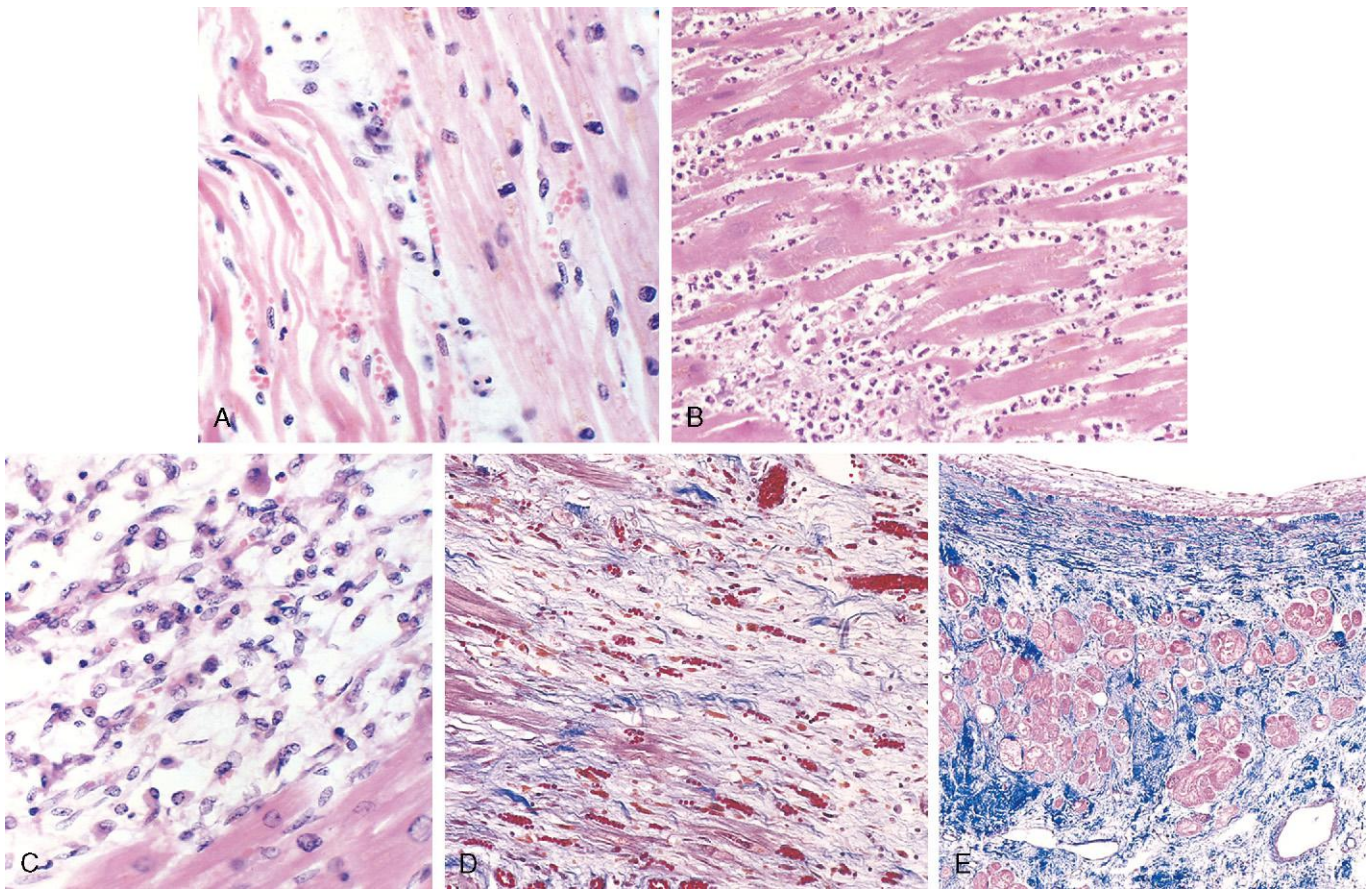


Figura 10-11 Características microscópicas del infarto de miocardio y su reparación. **A.** Infarto de 1 día de evolución que muestra necrosis de coagulación y fibras onduladas, que contrastan con las fibras adyacentes normales (situadas a la derecha). Las células necróticas se separan por líquido del edema. **B.** Denso infiltrado de neutrófilos en un área de infarto de 2-3 días de evolución. **C.** Eliminación prácticamente completa de los miocardiocitos necróticos por los macrófagos fagocíticos (7-10 días). **D.** Tejido de granulación caracterizado por un tejido conjuntivo laxo con abundantes capilares. **E.** Infarto de miocardio cicatrizado que se corresponde con una cicatriz colágena densa. Se observan unas pocas células musculares cardíacas residuales. **D** y **E** están teñidos con tricrómico de Masson, que tiñe el colágeno de azul.

colágeno denso. En la mayoría de los casos, la cicatriz está muy evolucionada al final de la sexta semana, aunque la eficiencia de la reparación depende del tamaño de la lesión original. Para la cicatrización es preciso que migren células inflamatorias y que crezcan nuevos vasos desde los márgenes del infarto. Por tanto, el IM cicatriza desde los márgenes hacia el centro y un infarto extenso no cicatriza tan rápido ni de forma tan completa como uno pequeño. Una vez que el IM cicatriza por completo, ya no resulta posible determinar su antigüedad. Las cicatrices fibrosas tienen un aspecto idéntico independientemente de que tengan 8 semanas o 10 años de evolución.

Modificación del infarto por reperfusión

El objetivo terapéutico en el IM agudo es conservar la mayor cantidad posible de miocardio isquémico, algo que se consigue recuperando la perfusión del tejido de la forma más veloz posible (por eso se dice «el tiempo es miocardio»). Esta *reperfusión* se consigue mediante trombólisis (disolución del trombo por parte del activador tisular del plasminógeno), angioplastia o injerto de derivación de la arteria coronaria. Por desgracia, aunque la conservación del corazón viable (pero en riesgo) puede mejorar el pronóstico a corto y a largo plazo, la reperfusión no es una bendición exenta de riesgos. De hecho, la recuperación del flujo

hacia los tejidos isquémicos puede ser el origen de un daño local *superior* al que se debería haber producido en caso de no realizar la reperfusión — por lo que se denomina *lesión por reperfusión* —. Los factores que contribuyen a esta lesión son: 1) disfunción mitocondrial: la isquemia modifica la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que hace posible que las proteínas entren en las mitocondrias. Esto conduce a la tumefacción y la rotura de la membrana externa, con liberación del contenido mitocondrial inductor de la apoptosis; 2) hipercontracción de los miocardiocitos: durante los periodos de isquemia las concentraciones intracelulares de calcio aumentan como consecuencia de las alteraciones en el reciclado del calcio y de la lesión del sarcolema. Tras la reperfusión, la contracción de las miofibrillas es mayor e incontrolada, lo que provoca lesiones del citoesqueleto y muerte celular; 3) se producen radicales libres, incluido anión superóxido ($\cdot\text{O}_2$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), peroxinitritos derivados del óxido nítrico y radicales hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) a los pocos minutos de la reperfusión y provocan daños en los miocitos porque alteran las proteínas y los fosfolípidos de las membranas; 4) agregación de leucocitos, que pueden ocluir la microvasculatura y contribuir al fenómeno de «no reflujo». Además, los leucocitos elaboran elastasas y proteasas que provocan la muerte celular, y 5) la activación de las plaquetas y del complemento contribuye también a las lesiones microvasculares. Se cree que la activación del complemento influye en el fenómeno de no reflujo por lesión del endotelio.

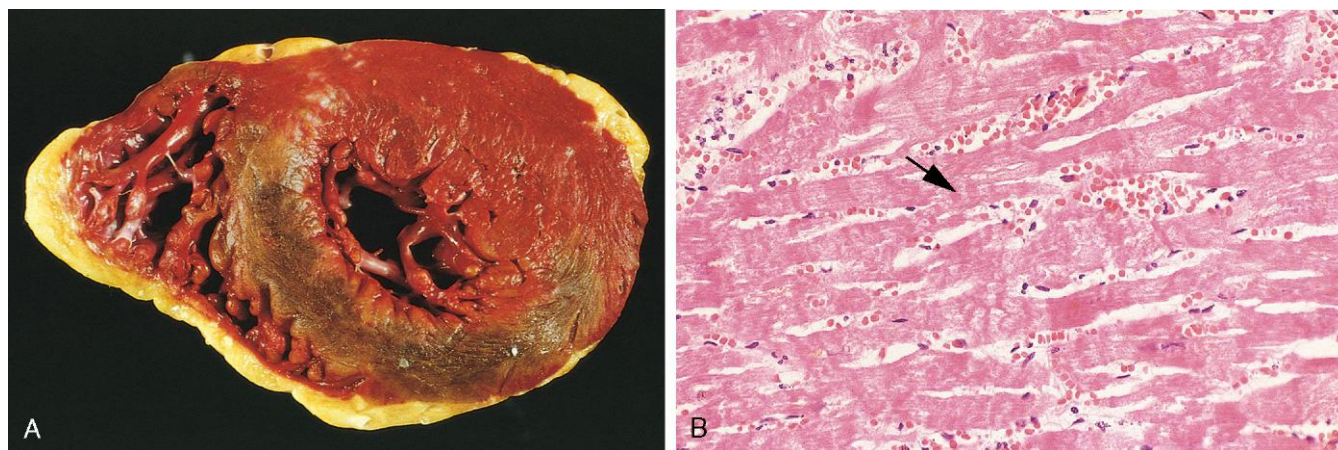


Figura 10-12 Infarto de miocardio reperfundido. **A.** En este corte transversal del corazón (teñido con cloruro de trifeniltetrazoilo) se reconoce un extenso infarto del miocardio de la pared anterior, que es hemorrágico por el sangrado desde los vasos dañados. La pared posterior está situada en la parte superior. **B.** Microscópicamente, se aprecian hemorragia y bandas de contracción, que se visualizan como unas llamativas estriaciones hipereosinófilas que atraviesan las miofibrillas (flecha).

El aspecto típico del miocardio reperfundido en el contexto de un IAM se muestra en la **figura 10-12**. Típicamente, estos infartos son hemorrágicos debido a las lesiones vasculares y a la permeabilidad. Microscópicamente, los miocardiocitos lesionados de forma irreversible y que son reperfundidos muestran *necrosis en bandas de contracción*; en este proceso patológico aparecen bandas intensamente eosinófilas de sarcómeros hipercontraídos por el aflujo de calcio a través de las membranas celulares, lo que induce las interacciones actina-miosina. Cuando no se dispone de ATP, los sarcómeros no se relajan y quedan detenidas en un estado de tetania agónica. Por tanto, aunque la *reperfusion puede salvar las células dañadas de forma reversible, también altera la morfología de las células con lesiones irreversibles*.

Características clínicas

El IM clásico se caracteriza por un dolor torácico opresivo intenso por debajo del esternón, que se puede irradiar hacia el cuello, la mandíbula, el epigastrio o el brazo izquierdo. A diferencia de la angina de pecho, el dolor asociado puede durar desde minutos a horas y no se alivia con nitroglicerina o reposo. Sin embargo, en una minoría no despreciable de pacientes (10-15%), el IM cursa con signos y síntomas atípicos e incluso puede ser asintomático. Estos infartos «silentes» son especialmente frecuentes en pacientes con diabetes mellitus subyacente (porque las neuropatías autónomas pueden impedir que se perciba el dolor) y en personas de edad avanzada.

El pulso suele ser rápido y débil, y habitualmente los pacientes presentan diaforesis y náuseas (sobre todo en el IM de la pared posterior). La disnea es frecuente y se explica por las alteraciones de la contractilidad del miocardio y la disfunción del aparato valvular mitral, con la congestión pulmonar y el edema agudos consiguientes. En los IM masivos (con afectación de más del 40% del ventrículo izquierdo), se desarrolla un shock cardiogénico.

Las *alteraciones electrocardiográficas* son importantes en el diagnóstico de IM y entre ellas se encuentran ondas Q, cambios del segmento ST e inversión de la onda T (estas dos últimas por alteración en la repolarización del miocardio). Las arritmias secundarias a alteraciones eléctricas en el miocardio isquémico y en el sistema de conducción son frecuentes y, de hecho, la inmensa mayoría de los fallecimientos por IM se deben a una

muerte súbita de origen cardíaco que se produce antes del ingreso hospitalario.

La *valoración de laboratorio del IM* se basa en la determinación de las concentraciones en sangre de macromoléculas que se extravasan de las células miocárdicas lesionadas a través de las membranas celulares dañadas (**fig. 10-13**); entre ellas destacan la mioglobina, las troponinas T e I cardíacas (TnT y TnI), la creatina cinasa (CK) (en concreto la isoforma miocárdica, CK-MB) y la lactato deshidrogenasa. Las troponinas y la CK-MB tienen una especificidad y una sensibilidad elevadas para el daño miocárdico.

- La CK-MB sigue siendo un marcador útil de la lesión miocárdica, solo superado por las troponinas cardíacas específicas (v. siguiente apartado). La actividad total de CK no es un marcador fiable de lesión cardíaca, dado que existen distintas isoformas de CK en el encéfalo, en el miocardio y en el músculo esquelético. Sin embargo, la

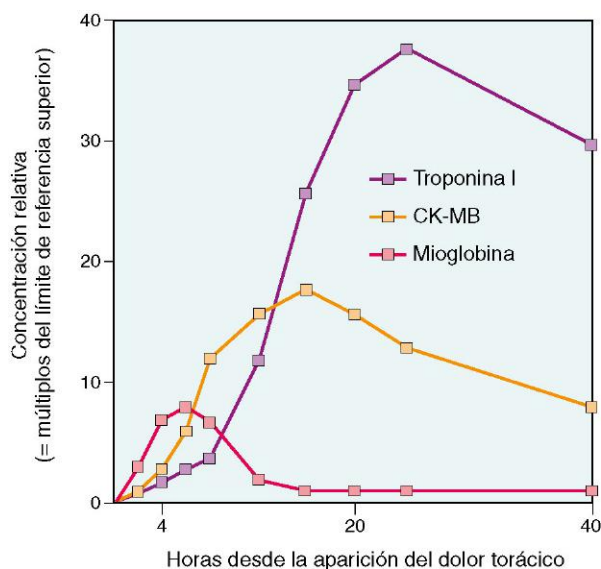


Figura 10-13 Las determinaciones múltiples de troponina I y de la forma miocárdica de creatina-cinasa (CK-MB) en distintos momentos en el tiempo se pueden emplear para estimar el tamaño y la evolución temporal de los IM.

isoforma CK-MB —que deriva fundamentalmente del miocardio, aunque se encuentra en concentraciones bajas en el músculo esquelético— es el indicador más específico de lesión cardíaca. La actividad de CK-MB empieza a aumentar a las 2-4 h del IM, alcanza el máximo a las 24-48 h y se normaliza en unas 72 h.

- Normalmente, en la circulación no se encuentran TnI y TnT; sin embargo, tras un IAM es posible detectar estas dos moléculas en 2-4 h con una concentración máxima a las 48 h; estas concentraciones permanecen elevadas durante 7-10 días. Aunque las troponinas cardíacas y la isoforma CK-MB son marcadores de sensibilidad equivalente en los estadios precoces de un IM, la persistencia de unas concentraciones altas de troponina durante unos 10 días permite diagnosticar un IAM mucho después de que la concentración de CK-MB se normalice. Tras la reperfusión, el pico de troponina y CK-MB se puede producir antes, debido a que la enzima se lava más rápidamente del tejido necrótico.

Consecuencias y complicaciones del infarto de miocardio

Se han conseguido extraordinarios avances a la hora de mejorar el pronóstico de los pacientes tras el IAM; la mortalidad intrahospitalaria global por IM es aproximadamente del 7%. Por desgracia, la mortalidad extrahospitalaria es notablemente

superior: un tercio de los pacientes con IM con elevación del segmento ST (IMEST) fallecen, en general, por una arritmia que tiene lugar durante la primera hora tras el comienzo de los síntomas, antes de recibir una atención médica adecuada. Esta estadística hace que el incremento de la frecuencia de enfermedad arterial coronaria en los países en vías de desarrollo con escasa dotación hospitalaria deba ser contemplado con especial preocupación.

Casi tres cuartas partes de los pacientes desarrollan una o más de las siguientes complicaciones tras un IAM (fig. 10-14):

- **Disfunción contráctil.** En general, los IM afectan a la función de bomba del ventrículo izquierdo en proporción al volumen de la lesión. En la mayor parte de los casos, se produce cierto grado de insuficiencia ventricular izquierda, que se traduce en hipotensión, congestión pulmonar y edema pulmonar. Tiene lugar un «fracaso de la bomba» grave (*shock cardiogénico*) en el 10% de los pacientes con un IM transmural y normalmente se asocia a infartos que lesionan el 40% o más del ventrículo izquierdo.
- **Disfunción del músculo papilar.** Aunque es infrecuente que los músculos papilares se rompan tras un IM, con frecuencia son disfuncionales y pueden contraerse mal debido a la isquemia, lo que provoca una insuficiencia mitral tras el infarto. Mucho tiempo después se produce una fibrosis de los músculos papilares con acortamiento de los mismos o una dilatación

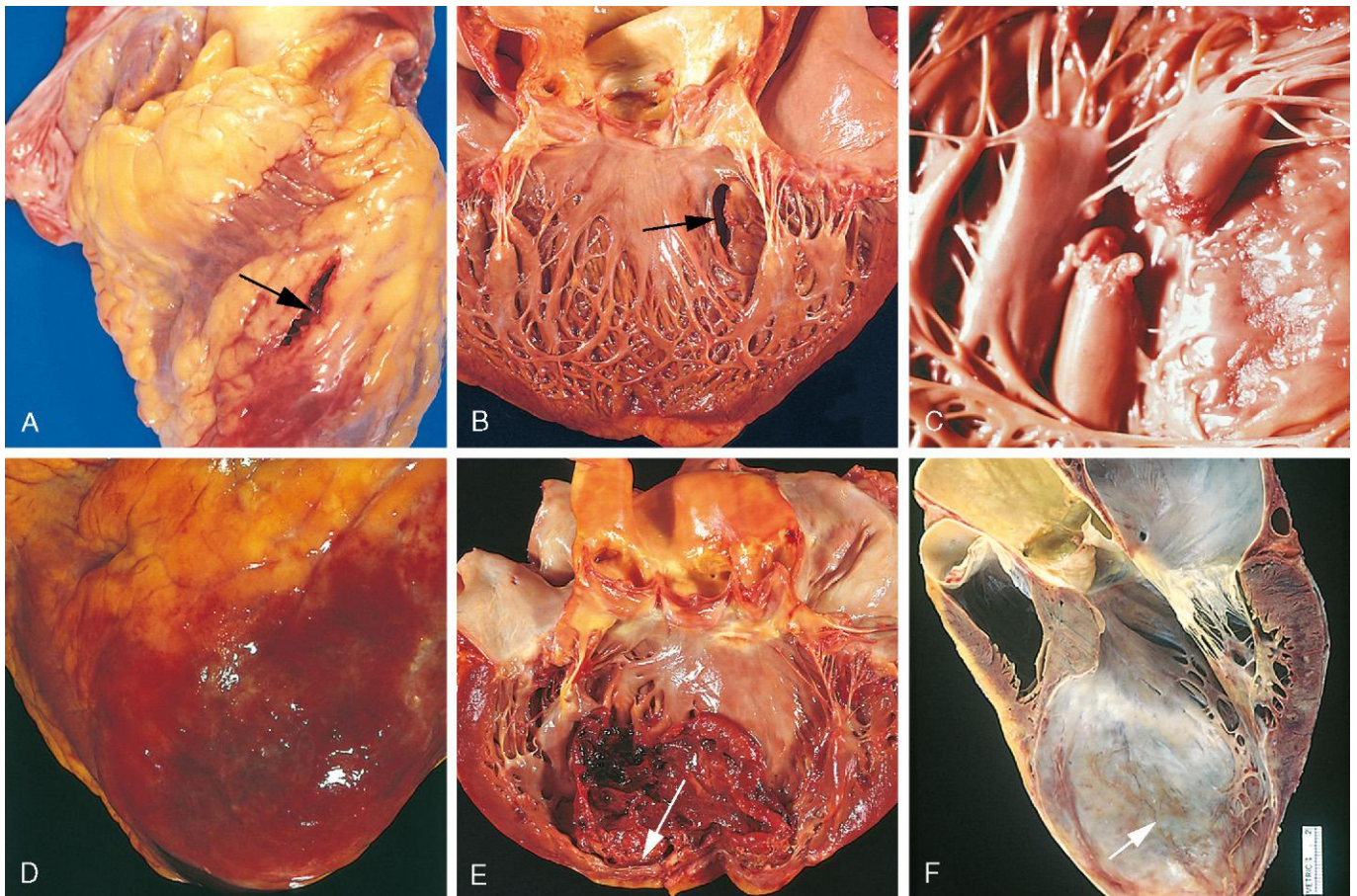


Figura 10-14 Complicaciones del infarto de miocardio. **A-C.** Rotura cardíaca. **A.** Rotura de la pared libre anterior (flecha). **B.** Rotura del tabique ventricular (flecha). **C.** Rotura del músculo papilar. **D.** Pericarditis fibrinosa en la que en el epicardio se identifica una superficie hemorrágica e irregularmente engrosada que recubre un infarto agudo. **E.** Expansión reciente de un infarto anterapical con distensión y adelgazamiento de la pared (flecha) y un trombo mural. **F.** Gran aneurisma apical en el ventrículo izquierdo (flecha).

(A-E, reproducidos con autorización a partir de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989; F, por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

global del ventrículo, que también origina una insuficiencia de la válvula mitral.

- **Infarto del ventrículo derecho.** Aunque el infarto aislado del ventrículo derecho se produce solo en el 1-3% de los IM, es frecuente que este ventrículo resulte lesionado en los infartos del tabique o del ventrículo izquierdo. En cualquier caso, el resultado es una insuficiencia cardíaca derecha, que provoca un estancamiento de la circulación venosa e hipotensión sistémica.
- **Rotura del miocardio.** La rotura complica el 1-5% de los IM pero, cuando aparece, con frecuencia resulta mortal. La rotura de la pared libre del ventrículo izquierdo es la más frecuente y suele originar un hemopericardio y tapo-namiento cardíaco, que provocan la muerte con rapidez (fig. 10-14, A). La rotura del tabique ventricular determina una CIV con un cortocircuito izquierda-derecha (fig. 10-14, B) y la rotura del músculo papilar da lugar a una insuficiencia mitral grave (fig. 10-14, C). La rotura se produce con mayor frecuencia a los 3-7 días del infarto, el momento del proceso de cicatrización en el que existe una lisis máxima del tejido conjuntivo miocárdico y gran parte del infarto se ha convertido en un tejido de granulación blando y friable. Entre los factores de riesgo de rotura de la pared libre se encuentran ser mayor de 60 años, tener un infarto de la pared anterior o lateral, ser mujer, no tener una hipertrofia del ventrículo izquierdo y que se trate del primer IM (dado que la cicatriz asociada a un IM previo suele limitar el riesgo de desgarro del miocardio).
- **Arritmias.** El IM determina irritabilidad miocárdica y alteraciones de la conducción que pueden provocar una muerte súbita. Aproximadamente el 90% de los pacientes desarrollan algún tipo de alteración del ritmo y la incidencia es superior en el IMEST que en el IMSEST. Entre las arritmias asociadas a IM están el bloqueo cardíaco de grados variables (hasta llegar a la asistolia), las bradicardias, las taquiarritmias supraventriculares, las extrasístoles ventriculares o la taquicardia y la fibrilación ventriculares. El riesgo de arritmias graves (p. ej., fibrilación ventricular) es máximo durante la primera hora y posteriormente disminuye.
- **Pericarditis.** Los IM transmurales pueden provocar una pericarditis fibrinohemorrágica; esta es una manifestación del epicardio de la inflamación miocárdica de base (fig. 10-14, D). Precedida por dolor torácico anterior y un roce de fricción pericárdico, típicamente la pericarditis aparece a los 2-3 días del infarto y se resuelve gradualmente en unos pocos días. En ocasiones, los infartos extensos o una inflamación pericárdica grave pueden ocasionar derrames amplios y organizarse para dar lugar a adherencias densas, que, finalmente, se manifiestan como una lesión constrictiva.
- **Dilatación de las cavidades.** Como el músculo necrótico se debilita, se puede producir una distensión, un adelgazamiento y una dilatación desproporcionados de la región del infarto (sobre todo en los anteroseptales).
- **Trombo mural.** En cualquier infarto, la combinación de una menor contractilidad del miocardio (que provoca estasis) con una lesión del endocardio (que da lugar a una superficie trombógena) puede inducir una *trombosis mural* (fig. 10-14, E) que culmine en una *tromboembolia* del lado izquierdo.
- **Aneurisma ventricular.** Los aneurismas del ventrículo son una complicación tardía, que suele deberse a un infarto transmural anteroseptal extenso, que se cura con aparición de un tejido cicatricial delgado en la pared (fig. 10-14, F). Aunque los aneurismas ventriculares suelen dar origen a trombos murales, arritmias e insuficiencia cardíaca, no se rompen.

- **Insuficiencia cardíaca progresiva tardía.** Se comenta más adelante en el apartado «Cardiopatía isquémica crónica».

El riesgo de aparición de complicaciones y el pronóstico tras el IM dependen de su tamaño, de su localización y del tipo del que se trate (subendocárdico frente a transmural). Por tanto, los infartos transmurales extensos se asocian a un mayor riesgo de shock cardiogénico, arritmias e ICC tardía, y los pacientes con un IM transmural anterior son los que más riesgo presentan de rotura de la pared libre, expansión, formación de trombos murales y aparición de aneurismas. Por el contrario, los infartos transmurales posteriores se suelen complicar por un bloqueo de conducción grave, afectación del ventrículo derecho o ambos; cuando se produce una CIV aguda en esta zona, el tratamiento resulta más difícil. En general, los pacientes con un infarto anterior tienen una evolución clínica mucho peor que los que sufren uno posterior. En el caso de un infarto subendocárdico, se pueden formar trombos sobre la superficie endocárdica, aunque la pericarditis, la rotura y los aneurismas son infrecuentes.

Además de la formación de cicatrices ya comentada, el resto del miocardio viable tratará de compensar la pérdida de masa contráctil. Las regiones no infartadas sufren una hipertrofia con dilatación; combinados con las cicatrices y con el adelgazamiento de las zonas infartadas, este conjunto de cambios se denominan *remodelado ventricular*. La hipertrofia compensadora inicial del miocardio no infartado aporta beneficios hemodinámicos. Sin embargo, es posible que el efecto adaptativo del remodelado se vea superado y la función ventricular se deteriore cuando se produzcan la expansión y la formación de un aneurisma ventricular.

El pronóstico a largo plazo de un IM depende de muchos factores, entre los que destacan, por su importancia, la función ventricular izquierda y la gravedad de la estenosis aterosclerótica de los vasos responsables de la perfusión del resto del miocardio viable. La mortalidad global durante el primer año es aproximadamente del 30% e incluye las muertes que ocurren antes de que el paciente llegue al hospital. Por tanto, la mortalidad anual es del 3-4%.

Cardiopatía isquémica crónica

Básicamente, la CPI crónica, llamada también *miocardiopatía isquémica*, corresponde a una insuficiencia cardíaca progresiva secundaria a una lesión isquémica del miocardio. La mayor parte de los pacientes tienen antecedentes de IM. En estos casos, la CPI crónica aparece cuando los mecanismos compensadores (p. ej., hipertrofia) del miocardio viable residual empiezan a fallar. En otros pacientes, una EAC obstructiva grave puede causar una disfunción difusa del miocardio sin infarto franco.

MORFOLOGÍA

Los pacientes con una CPI crónica muestran de forma típica **dilatación e hipertrofia del ventrículo izquierdo**, a menudo con áreas definidas de formación de cicatriz blanco-grisácea por los infartos cicatrizados previos. Siempre se reconoce una aterosclerosis moderada a grave de las coronarias, en ocasiones con oclusión completa. En el endocardio suelen encontrarse engrosamientos fibrosos parcheados y trombos murales. Microscópicamente, destaca hipertrofia del miocardio, vacuolización difusa de los miocardiocitos subendocárdicos y fibrosis por infartos previos.

Características clínicas

La CPI crónica se caracteriza por una insuficiencia cardíaca grave progresiva, que, en ocasiones, viene jalonada por nuevos episodios de angina o infarto. Las arritmias, la ICC y el IM intercurrente son responsables de la mayor parte de la morbilidad y de la mortalidad asociadas.

Células madre cardíacas

Dada la grave morbilidad asociada a la CPI, existe un gran interés por analizar el posible uso de células madre cardíacas para sustituir al miocardio lesionado. Aunque la regeneración cardíaca está bien descrita en los metazoos (como tritones y pez cebra), clásicamente el miocardio de los animales de órdenes superiores ha sido considerado una población de células posmitóticas sin capacidad de replicación. Sin embargo, cada vez se están acumulando más evidencias sobre la presencia de precursores de origen medular —junto con una población escasa de células madre residentes en el miocardio— capaces de repoblar el corazón de los mamíferos. Estas células se caracterizan por la expresión de un cúmulo de marcadores de la superficie celular, que permiten su aislamiento y purificación. Además de su capacidad de autorrenovación, estas células madre cardíacas dan origen a todas las estirpes celulares presentes en el miocardio. Igual que sucede con todas las demás células madres tisulares, su frecuencia es muy baja. Tienen una baja capacidad de proliferación intrínseca, que es máxima en los neonatos y se reduce con la edad. Cabe destacar que el número de células madre y sus descendientes aumenta tras las lesiones o la hipertrofia del miocardio, aunque de una forma limitada, dado que es evidente que los corazones que sufren un IM no experimentan ninguna recuperación significativa de la función en la zona necrótica. Sin embargo, la capacidad de estimular la proliferación de estas células *in vivo* resulta atractiva, ya que podría facilitar la recuperación de la función del miocardio tras un IAM o en la CPI crónica. Por otro lado, la expansión *ex vivo* y posterior administración de estas células tras un IM es otro campo de investigación activa. Por desgracia, en este sentido, los resultados, por ahora, han sido mucho menos prometedores. Las células madre implantadas pueden desarrollar cierta diferenciación a miocardiocitos, pero la durabilidad de este beneficio ha sido limitada y no contribuyen de forma significativa a la recuperación de la fuerza contráctil. Además, una integración aberrante de estas células en el sistema de conducción del corazón del receptor se asocia a riesgo de aparición de focos arrítmicos autónomos.

RESUMEN

Cardiopatía isquémica

- En la inmensa mayoría de los casos, la isquemia cardíaca se debe a una aterosclerosis coronaria; otras causas menos frecuentes son vasoespasmo, vasculitis y embolia.
- La isquemia cardíaca se produce por el desajuste entre la irrigación coronaria y las necesidades miocárdicas, y se manifiesta como una serie de síndromes distintos aunque solapados:
 - La *angina de pecho* es un dolor torácico de esfuerzo secundario a una perfusión inadecuada y normalmente se debe a una enfermedad aterosclerótica que ocasiona una estenosis fija superior al 70% (la llamada estenosis crítica).
 - La *angina inestable* se debe a una fisura o rotura pequeña de una placa de aterosclerosis que activa la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y la formación de un trombo mural, que no tiene por qué ser oclusivo.

- El *infarto agudo de miocardio*, típicamente, se debe a una trombosis aguda tras la rotura de la placa; la mayor parte de ellos se producen en placas que no tenían una estenosis crítica previa.
- La *muerte súbita de origen cardíaco* se debe, en general, a una arritmia mortal, habitualmente sin una lesión aguda del miocardio.
- La *miocardiopatía isquémica* es una insuficiencia cardíaca progresiva secundaria a una lesión isquémica, ocasionada por un infarto previo o una isquemia crónica.
- La isquemia del miocardio conduce a la pérdida de función de los miocardiocitos en 1-2 min, pero la necrosis se produce después de 20-40 min. El infarto de miocardio se diagnostica en función de los síntomas, las alteraciones del electrocardiograma y la determinación de las concentraciones séricas de CK-MB y troponinas. Se necesitan de horas a días para que aparezcan los cambios macroscópicos e histológicos del infarto.
- Es posible modificar el infarto con algunas intervenciones terapéuticas (p. ej., trombólisis o endoprótesis), que recuperan el miocardio en riesgo, aunque también pueden ocasionar lesiones por reperfusión.
- Entre las complicaciones del infarto destacan la rotura del ventrículo o de los músculos papilares, la formación de aneurismas, los trombos murales, las arritmias, la pericarditis y la ICC.

ARRITMIAS

Como se sabe, el corazón incluye un sistema de conducción especializado que comprende unos miocardiocitos excitadores que regulan la frecuencia y el ritmo de la contracción cardíaca, y que resultan primordiales para que la función cardíaca se desarrolle con normalidad. Este sistema viene influido por las aferencias neurales directas (p. ej., estimulación vagal), por las sustancias adrenérgicas (p. ej., adrenalina), por la hipoxia y por las concentraciones de potasio (la hiperpotasemia puede bloquear la transmisión de señales por completo). Los componentes del sistema de conducción son: 1) el marcapasos *nódulo sinoauricular* (SA) (localizado en la unión entre la orejuela de la aurícula derecha y la vena cava superior); 2) el *nódulo auriculoventricular* (AV) (localizado en la aurícula derecha a lo largo del tabique interauricular); 3) el *haz de His*, que conecta la aurícula derecha con el tabique interventricular y que se divide en 4) las ramas derecha e izquierda del haz, que estimulan los correspondientes ventrículos.

Las alteraciones de la conducción miocárdica pueden ser mantenidas o esporádicas (*paroxísticas*). Los ritmos aberrantes se pueden iniciar en cualquier zona del sistema de conducción, desde el nódulo SA al miocardiocito individual; se suelen clasificar según se originen en la aurícula (*supraventriculares*) o en el miocardio ventricular. Las arritmias pueden manifestarse como *taquicardia* (frecuencia cardíaca rápida); *bradicardia* (frecuencia cardíaca lenta); ritmo irregular con una contracción ventricular normal; despolarización caótica sin contracción ventricular funcional (*fibrilación ventricular*), o ausencia total de actividad eléctrica (*asistolía*). Los pacientes pueden no ser conscientes de la alteración del ritmo o percibir un «corazón que se acelera» o *palpitaciones*; la pérdida del gasto cardíaco adecuado en relación con una arritmia mantenida puede provocar mareo (casi síncope), pérdida de conciencia (*síncope*) o *muerte súbita de origen cardíaco* (v. más adelante).

La lesión isquémica es la causa más frecuente de trastornos del ritmo por la lesión directa o porque la dilatación de las cavidades cardíacas determina la consiguiente alteración de la capacidad de emitir señales por parte del sistema de conducción.

Otras causas mucho menos habituales de arritmias son las hereditarias. Se deben a mutaciones en los genes que regulan los distintos canales iónicos implicados en la despolarización y en la repolarización de las células miocárdicas. Estas *canalopatías* son sustratos importantes (aunque, afortunadamente, infrecuentes) de las arritmias mortales. Son la base de algunos casos de muerte súbita cardíaca, que se comentan más adelante.

Muerte súbita cardíaca

Habitualmente, la muerte súbita cardíaca (MSC) se define como una muerte repentina, que suele relacionarse con arritmias ventriculares mantenidas en individuos con una cardiopatía estructural de base, que puede haber determinado síntomas previos o no. Cada año y solo en EE. UU. fallecen 300.000-400.000 personas por MSC. La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte y explica el 80-90% de los casos; por desgracia, con frecuencia la MSC es la primera manifestación de una CPI. Resulta llamativo que la autopsia muestre exclusivamente una enfermedad aterosclerótica crónica grave y la rotura aguda de la placa aparezca solo en el 10-20% de los casos. Aproximadamente el 40% de estos pacientes presentan IM cicatrizados antiguos.

En las víctimas de MSC más jóvenes son más frecuentes algunas causas distintas de la aterosclerosis, como:

- Alteraciones hereditarias (canalopatías) o adquiridas del sistema de conducción cardíaco
- Alteraciones congénitas de las arterias coronarias
- Prolapso de la válvula mitral
- Miocarditis o sarcoidosis
- Miocardiopatía dilatada o hipertrófica
- Hipertensión pulmonar
- Hipertrofia miocárdica. El aumento de la masa cardíaca es un factor de riesgo independiente de MSC; por eso, en las personas jóvenes que fallecen de forma súbita, incluidos los deportistas, la hipertrofia hipertensiva o un aumento de la masa cardíaca de causa no explicada es el único hallazgo patológico.

El mecanismo último de la MSC suele ser una arritmia mortal (p. ej., asistolia o fibrilación ventricular). Es importante recordar que no siempre se identifica un infarto franco; en el 80-90% de los pacientes que sufren una MSC y en los que se consigue la reanimación con éxito no se encuentran datos enzimáticos o ECG de necrosis del miocardio —incluso cuando la causa original fuera una CPI—. Aunque las lesiones isquémicas (u otros trastornos patológicos) pueden afectar de forma directa a los principales componentes del sistema de conducción, la mayor parte de los casos de arritmia mortal se desencadenan por la irritabilidad eléctrica del miocardio alejado del sistema de conducción.

La figura 10-15 resume la relación entre la arteriopatía coronaria y las distintas evoluciones clínicas que se han comentado anteriormente.

El pronóstico de los pacientes vulnerables a la MSC mejora mucho con una intervención médica, sobre todo con la implantación de desfibriladores cardioversores automáticos, que perciben y contrarrestan por mecanismos eléctricos los episodios de fibrilación ventricular.

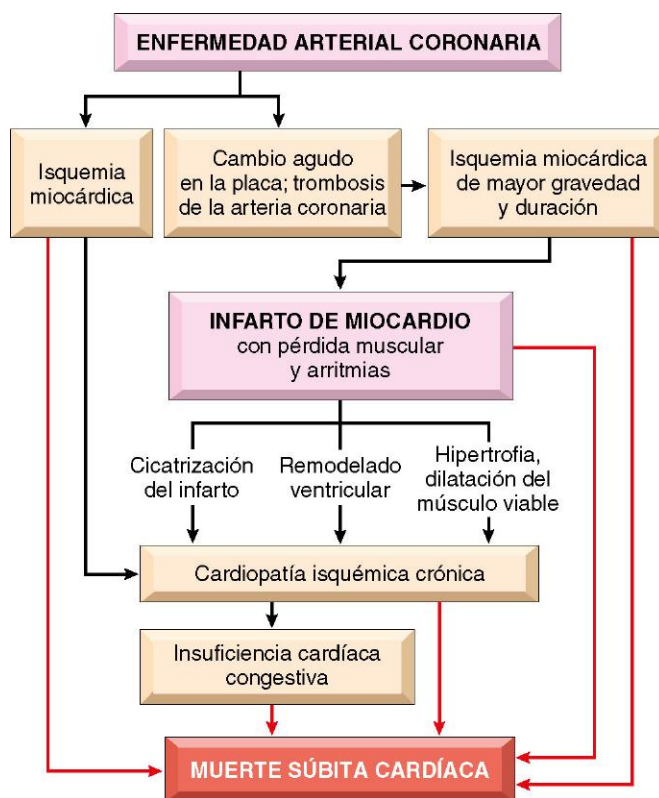


Figura 10-15 Vías en la progresión de la cardiopatía isquémica que muestran las relaciones entre la enfermedad arterial coronaria y sus principales secuelas.

RESUMEN

Arritmias

- Las arritmias se pueden deber a cambios isquémicos o estructurales del sistema de conducción o a inestabilidad eléctrica de los miocardiocitos. En los corazones estructuralmente normales, las arritmias suelen ser secundarias a mutaciones en los canales iónicos, que provocan una repolarización o despolarización aberrante.
- La MSC se suele deber a una enfermedad coronaria que ocasiona isquemia. La irritabilidad del miocardio está provocada por una isquemia no mortal o por una fibrosis previa secundaria a una lesión del miocardio. Con menos frecuencia, la MSC se produce por la rotura aguda de una placa con trombosis, que ocasiona una arritmia y culmina con rapidez en la muerte.

CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

Como ya se comentó en el capítulo 9, la hipertensión es un trastorno frecuente asociado a una notable morbilidad y que afecta a muchos órganos, como el corazón, el encéfalo y los riñones. Los comentarios se centrarán ahora de forma específica en las principales complicaciones cardíacas de la hipertensión, que se relacionan con la sobrecarga de presión y con la hipertrofia ventricular. La hipertrofia de los miocardiocitos es una respuesta adaptativa frente a las sobrecargas de presión; la capacidad de adaptación del miocardio tiene limitaciones y, finalmente, la hipertensión mantenida puede ser causa de

disfunción y dilatación cardíaca, con ICC e incluso muerte súbita. Aunque la cardiopatía hipertensiva suele afectar al lado izquierdo del corazón en relación con la hipertensión sistémica, la hipertensión pulmonar también puede ocasionar cambios hipertensivos del lado derecho —en el denominado *cor pulmonale*—.

Cardiopatía hipertensiva sistémica (del lado izquierdo)

Los criterios para diagnosticar una cardiopatía hipertensiva sistémica son: 1) hipertrofia ventricular izquierda en ausencia de otras patologías cardiovasculares (p. ej., estenosis valvular), y 2) antecedentes o evidencia patológica de hipertensión. En el *Framingham Heart Study* se estableció de forma inequívoca que incluso la hipertensión leve (por encima de 140/90 mmHg) induce una hipertrofia ventricular izquierda si se mantiene suficiente tiempo. Aproximadamente el 25% de la población de EE. UU. presenta al menos este grado de hipertensión.

MORFOLOGÍA

Como se comentó anteriormente, la hipertensión sistémica ocasiona una sobrecarga de presión sobre el corazón y se asocia a cambios macroscópicos y microscópicos algo diferentes de los causados por una sobrecarga de volumen. La característica clave de la cardiopatía hipertensiva es una **hipertrofia ventricular izquierda**, que no suele asociarse a dilatación ventricular hasta fases muy tardías del proceso (fig. 10-16, A). El peso del corazón puede superar los 500 g (normal 320-360 g) y el grosor de la pared del ventrículo izquierdo puede ser mayor de 2 cm (normal 1,2-1,4 cm). Con el tiempo, este incremento del grosor de la pared ventricular

izquierda deriva en una rigidez que altera el llenado diastólico y puede ocasionar dilatación de la aurícula izquierda. En los casos típicos de cardiopatía hipertensiva sistémica de larga evolución que produce insuficiencia cardíaca congestiva se encuentra una dilatación ventricular.

Microscópicamente, el diámetro transversal de los miocardiocitos aumenta y se observa un llamativo aumento de tamaño nuclear con hiperchromatismo («núcleos en vagón de carga») y fibrosis intercelular.

Características clínicas

La cardiopatía hipertensiva compensada es asintomática y solo se sospecha cuando se descubre un aumento de la presión arterial en la exploración física habitual o bien si se encuentran datos de hipertrofia ventricular izquierda en el ECG o en el ecocardiograma. Algunos pacientes son diagnosticados cuando desarrollan una fibrilación auricular (secundaria a la hipertrofia de la aurícula izquierda) y/o ICC. Los mecanismos mediante los cuales la hipertensión ocasiona insuficiencia cardíaca no se comprenden del todo; parece que los miocardiocitos hipertrofiados no consiguen una contracción eficiente, posiblemente por alteraciones estructurales en los sarcómeros recién ensamblados y porque la irrigación resulta inadecuada para satisfacer las exigencias de la mayor masa muscular. Según la gravedad y la duración del trastorno, la causa de la hipertensión y el grado de control terapéutico, los pacientes pueden: 1) vivir un tiempo normal y morir por causas no relacionadas; 2) desarrollar una CPI progresiva porque los efectos de la hipertensión potencian la aterosclerosis coronaria; 3) experimentar lesiones renales progresivas o sufrir un ictus cerebrovascular, o 4) presentar una insuficiencia cardíaca progresiva. También muestran un aumento del riesgo de muerte súbita de origen cardíaco. El control eficaz de la hipertensión permite prevenir o incluso conseguir la regresión de la hipertrofia cardíaca, con sus riesgos asociados.

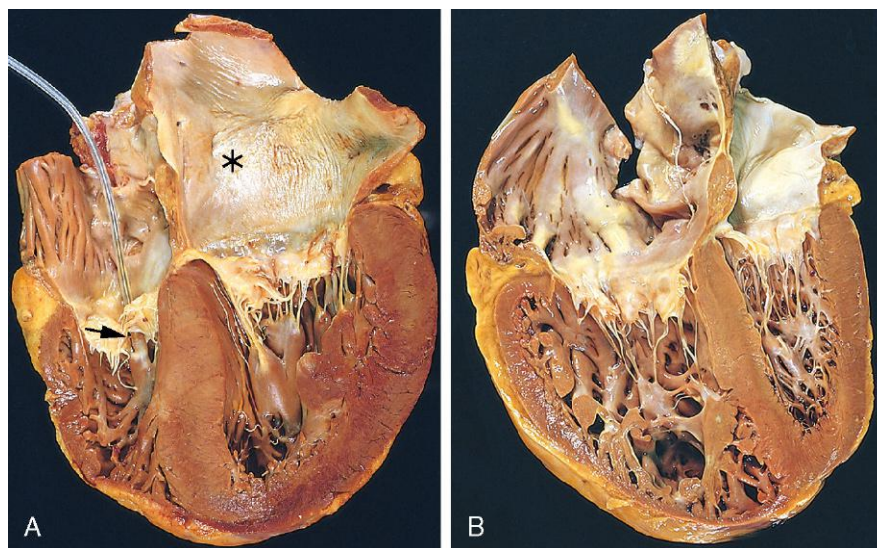


Figura 10-16 Cardiopatía hipertensiva. **A.** Cardiopatía sistémica (del lado izquierdo). Se aprecia un marcado engrosamiento concéntrico de la pared ventricular izquierda, con reducción del calibre luminal. El ventrículo y la aurícula izquierdos quedan situados a la derecha en esta imagen de las cuatro cavidades del corazón. De forma incidental, se distingue un marcapasos en el ventrículo derecho (*flecha*). Obsérvese también la dilatación de la aurícula izquierda (*asterisco*) por la rigidez del ventrículo izquierdo y las alteraciones en la relajación diastólica, que inducen una sobrecarga de volumen auricular. **B.** *Cor pulmonale* crónico. El ventrículo derecho (que aparece a la izquierda de esta imagen) está muy dilatado e hipertrofiado con una pared libre engrosada y trabéculas hipertróficas. La forma y el volumen del ventrículo izquierdo quedan distorsionados por el aumento de tamaño del ventrículo derecho.

Cardiopatía hipertensiva pulmonar: *cor pulmonale*

El *cor pulmonale* consiste en la hipertrofia y la dilatación del ventrículo derecho —a menudo asociadas a insuficiencia cardíaca derecha— secundarias a una *hipertensión pulmonar atribuible a un trastorno primario del parénquima o de los vasos pulmonares* (tabla 10-4). La dilatación y la hipertrofia del ventrículo derecho debida a una insuficiencia ventricular izquierda (o a una cardiopatía congénita) son mucho más frecuentes, aunque quedan excluidas de esta definición.

La aparición del *cor pulmonale* puede ser aguda, como sucede en la embolia pulmonar, o lenta e insidiosa en el contexto de una sobrecarga prolongada de presiones en pacientes con una enfermedad vascular o parenquimatosa pulmonar crónica (v. tabla 10-4).

MORFOLOGÍA

En general, en el ***cor pulmonale agudo*** solo aparece dilatado el ventrículo derecho; cuando una embolia provoca una muerte súbita, el corazón puede incluso tener un tamaño normal. El ***cor pulmonale crónico*** se caracteriza por hipertrofia ventricular derecha (con frecuencia también auricular derecha). En los casos extremos, el grosor del ventrículo derecho puede ser comparable o incluso superior al del ventrículo izquierdo (fig. 10-16, B). Cuando aparece una insuficiencia ventricular, es frecuente que el ventrículo y la aurícula derechos estén dilatados. Dado que el *cor pulmonale* crónico se asocia a una hipertensión pulmonar, las arterias pulmonares suelen presentar placas de ateroma y otras lesiones, que indican una elevación prolongada de la presión.

Tabla 10-4 Trastornos que predisponen al *cor pulmonale*

Enfermedades del parénquima pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fibrosis intersticial pulmonar difusa
Neumoconiosis
Fibrosis quística
Bronquiectasias
Enfermedades de los vasos pulmonares
Tromboembolias pulmonares de repetición
Hipertensión pulmonar primaria
Arteritis pulmonar extensa (p. ej., granulomatosis de Wegener)
Obstrucción vascular inducida por fármacos, toxinas o radiación
Microembolias pulmonares extensas de origen tumoral
Trastornos que afectan al movimiento torácico
Cifoescoliosis
Obesidad grave (síndrome de Pickwick)
Enfermedades neuromusculares
Trastornos que inducen constricción de la arteria pulmonar
Acidosis metabólica
Hipoxemia
Obstrucción de las vías respiratorias principales
Hipoventilación alveolar idiopática

RESUMEN

Cardiopatía hipertensiva

- La cardiopatía hipertensiva puede afectar al ventrículo derecho o al izquierdo; cuando se afecta el lado derecho, el proceso se llama *cor pulmonale*. La elevación de las presiones induce hipertrofia de miocardiocitos y fibrosis intersticial, lo que aumenta el grosor y la rigidez de la pared.
- La sobrecarga crónica de presión en la hipertensión sistémica determina una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, que, con frecuencia, se asocia a una dilatación de la aurícula izquierda secundaria a las alteraciones del llenado diastólico del ventrículo. La sobrecarga persistente de presión puede ocasionar una insuficiencia ventricular sin dilatación.
- El *cor pulmonale* se debe a una hipertensión pulmonar asociada a trastornos parenquimatosos o vasculares pulmonares primarios. Es típica la hipertrofia del ventrículo y de la aurícula derechos; puede aparecer también dilatación cuando el corazón fracasa.

VALVULOPATÍAS CARDÍACAS

La valvulopatía puede cursar con estenosis o insuficiencia (incompetencia o regurgitación) o ambas:

- *La estenosis es la incapacidad de una válvula de abrirse por completo, con la consiguiente obstrucción al flujo anterógrado.* La estenosis valvular casi siempre se debe a una alteración primaria de las cúspides y en todos los casos se trata de un proceso crónico (p. ej., calcificación o cicatrización de las valvas).
- *La insuficiencia es consecuencia del cierre incompleto de la válvula, lo que permite la regurgitación (reflujo) de la sangre.* La insuficiencia valvular puede ser secundaria a una enfermedad intrínseca de las cúspides valvulares (p. ej., endocarditis) o a la rotura de las estructuras de soporte de la misma (p. ej., aorta, anillo mitral, cuerdas tendinosas, músculos papilares o pared libre del ventrículo) sin una lesión primaria de las cúspides. Puede aparecer de forma abrupta, como sucede en la rotura de las cuerdas, o más insidiosa, como consecuencia de la cicatrización y de la retracción de las valvas.

La estenosis o la insuficiencia pueden aparecer por separado o de forma simultánea en la misma válvula. La valvulopatía puede afectar a una sola válvula (con más frecuencia, la mitral) o a más de una. La alteración del flujo a través de las válvulas enfermas provoca un tono cardíaco anómalo, que se llama *soplo*; las lesiones graves pueden incluso palparse y cursar como *frémito*. Según la válvula afectada, los soplos se auscultan mejor en distintas localizaciones de la pared torácica; además, la naturaleza (insuficiencia frente a estenosis) y la gravedad de la valvulopatía determinan la calidad y el momento de aparición de los soplos (p. ej., soplos sistólicos ásperos o diastólicos suaves).

El pronóstico de las valvulopatías depende de la válvula afectada, del grado de afectación, de la cronología de su desarrollo y de la eficacia de los mecanismos compensadores. Por ejemplo, una destrucción súbita de una cúspide de la válvula aórtica secundaria a una infección puede ser el origen de una insuficiencia masiva con insuficiencia cardíaca de aparición abrupta. Por el contrario, una estenosis reumática de la válvula mitral suele evolucionar a lo largo de años y sus efectos clínicos pueden tolerarse bien hasta fases tardías de la enfermedad.

Las alteraciones valvulares pueden ser congénitas o adquiridas. La forma más frecuente de valvulopatía congénita, con gran diferencia, es la *válvula aórtica bicúspide*, que contiene solo dos cúspides funcionales en lugar de las tres normales; esta malformación

aparece en el 1-2% de todos los nacidos vivos y se ha asociado a distintas mutaciones, como las que afectan a las proteínas de la vía de transmisión de señales Notch. Las dos cúspides tienen tamaños distintos y la más grande presenta un *rafe* en la línea media secundario a una separación incompleta de las cúspides (fig. 10-17, B). Las válvulas aórticas bicúspides no suelen presentar estenosis ni insuficiencia en los primeros momentos de la vida, pero muestran una tendencia mayor a sufrir una calcificación degenerativa precoz y progresiva (v. más adelante).

La tabla 10-5 resume las causas más importantes de las valvulopatías adquiridas. Las estenosis adquiridas de las válvulas aórtica y mitral representan aproximadamente dos terceras partes de todas las valvulopatías.

Valvulopatía degenerativa

El término *valvulopatía degenerativa* se emplea para describir los cambios que afectan a la integridad de la matriz extracelular (MEC) valvular. Entre estos cambios degenerativos se encuentran los siguientes:

- **Calcificaciones**, que pueden localizarse en las cúspides (típicas de la válvula aórtica) (fig. 10-17, A y B) o el anillo (en la válvula mitral) (fig. 10-17, C y D). La calcificación del anillo mitral suele ser asintomática, salvo que atrape el sistema de conducción adyacente.
- **Reducción del número de fibroblastos y miofibroblastos de la válvula.**
- **Alteraciones de la MEC.** En algunos casos se observa un aumento de los proteoglicanos y una reducción del colágeno

Tabla 10-5 Etiología de las valvulopatías cardíacas adquiridas

Enfermedades de la válvula mitral	Enfermedades de la válvula aórtica
Estenosis mitral	Estenosis aórtica
Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática)	Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Estenosis calcificante de la válvula aórtica de origen senil Calcificación de válvulas con malformaciones congénitas
Insuficiencia mitral	Insuficiencia aórtica
Alteraciones de las valvas y las comisuras Cicatrización postinflamatoria Endocarditis infecciosa Prolapso de la válvula mitral Fibrosis valvular inducida por «Fen-phen» Alteraciones del aparato tensor Rotura de los músculos papilares Disfunción del músculo papilar (fibrosis) Rotura de las cuerdas tendinosas Alteraciones de la cavidad ventricular izquierda y/o del anillo Hipertrofia ventricular izquierda (miocarditis, miocardiopatía dilatada) Calcificación del anillo mitral	Valvulopatía intrínseca Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Endocarditis infecciosa Enfermedades aórticas Dilatación aórtica degenerativa Aortitis sífilítica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoidea Síndrome de Marfan

Fen-phen, fenfluramina-fentermina. Datos tomados de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.

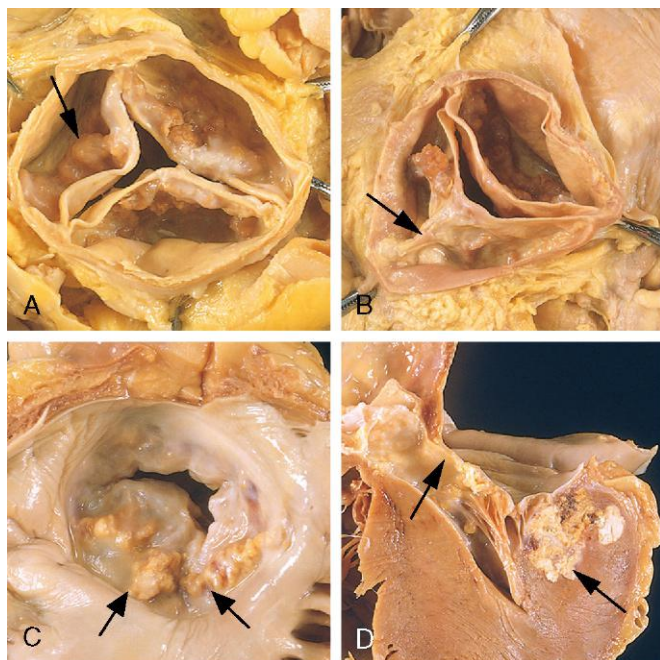


Figura 10-17 Degeneración valvular calcificada. **A.** Estenosis aórtica calcificada de una válvula previamente normal (vista desde la parte superior de la válvula). Las masas nodulares de calcio se apilan dentro de los senos de Valsalva (flecha). Obsérvese la ausencia de fusión de las comisuras, igual que sucede en la estenosis de origen reumático de la válvula aórtica (fig. 10-19, C). **B.** Estenosis aórtica calcificada en una válvula bicúspide congénita. Una de las cúspides presenta una fusión parcial en el centro, llamada *rafe* (flecha). **C y D.** Calcificación del anillo mitral, con nódulos calcificados dentro del anillo (margen de inserción de las valvas mitrales (flechas). **C.** Imagen auricular izquierda. **D.** Superficie de corte que muestra cómo la calcificación se extiende hacia el miocardio subyacente. La afectación de las estructuras adyacentes cerca del tabique interventricular puede comprimir el sistema de conducción.

fibrilar y de la elastina (*degeneración mixomatosa*); en otros, la válvula desarrolla fibrosis y cicatrices.

- **Cambios en la producción de metaloproteinasas de matriz o sus inhibidores.**

Posiblemente los cambios degenerativos de las válvulas cardíacas formen parte inevitable del proceso de envejecimiento, dado el repetido estrés mecánico al que se ven sometidas las válvulas, ya que latan 40 millones de veces al año, y en cada apertura y cierre normales se necesita una notable deformación de la válvula.

Estenosis calcificada de la aorta

La degeneración calcificante de la aorta es la causa más frecuente de estenosis aórtica. Aunque el mecanismo patológico propuesto con más frecuencia ha sido el progresivo desgaste asociado al envejecimiento, cada vez se cree más que la fibrosis y la calcificación de las cúspides son el equivalente valvular de la arteriosclerosis secundaria a la edad. Por eso, las lesiones crónicas por hiperlipidemia, hipertensión, inflamación y otros factores implicados en la aterosclerosis posiblemente tengan un papel relevante en la patogenia de este proceso. En la mayor parte de los casos, la degeneración calcificante es asintomática y se detecta de forma casual al identificar las calcificaciones en una radiografía de tórax rutinaria o durante la autopsia. En otros pacientes, la esclerosis y/o la calcificación de la válvula son lo bastante graves para ocasionar estenosis y obligar a la cirugía.

La incidencia de estenosis calcificada aórtica está aumentando porque también lo está haciendo la edad media de la población en EE. UU. En las válvulas anatómicamente normales se empieza a manifestar típicamente en pacientes que se encuentran en la octava o novena décadas de la vida, pero en las válvulas aórticas bicúspides el proceso debuta mucho antes (a menudo en pacientes de 40-50 años).

MORFOLOGÍA

La característica de la estenosis calcificada de la aorta son masas cálcicas apiladas en la vertiente del flujo de las cúspides; protruyen hacia los senos de Valsalva y dificultan de forma mecánica la apertura de la válvula (v. fig. 10-17, A y B); la fusión de las comisuras (que suele indicar inflamación previa) no es un dato típico de la estenosis degenerativa de la válvula aórtica, aunque las cúspides pueden sufrir una fibrosis secundaria con engrosamiento. Un estadio previo sin repercusiones hemodinámicas del proceso de calcificación se llama esclerosis de la válvula aórtica.

Características clínicas

En la enfermedad grave, los orificios valvulares pueden verse comprometidos hasta un 70-80% (desde un área normal de unos 4 cm² se puede llegar a solo 0,5-1 cm²). El gasto cardíaco se mantiene solo gracias a una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, y la obstrucción crónica al flujo de salida puede ocasionar presiones ventriculares izquierdas de 200 mmHg o incluso mayores. El miocardio hipertrófico muestra tendencia a la isquemia y se puede presentar una angina. Las disfunciones diastólica y sistólica coexisten y determinan una ICC y, finalmente, se observa una descompensación cardíaca. El desarrollo de angina, ICC o síncope en una estenosis aórtica refleja el agotamiento de la hiperfunción compensadora del corazón e indica un mal pronóstico; si no se procede a intervenir quirúrgicamente, el 50-80% de los pacientes fallecerán a los 2-3 años de aparecer algunos síntomas, como ICC, angina y síncope.

Válvula mitral mixomatosa

En la *degeneración mixomatosa de la válvula mitral*, una o las dos valvas de la válvula mitral aparecen «distendidas» y sufren *prolapso*, de forma que retroceden hacia la aurícula izquierda durante la sístole. El *prolapso de la válvula mitral* es una variante primaria de degeneración mixomatosa mitral, que aparece en el 0,5-2,4% de los adultos, lo que la convierte en una de las formas más frecuentes de valvulopatía cardíaca en el mundo occidental. La afectación es igual en ambos sexos. Puede aparecer una degeneración mixomatosa secundaria de la válvula mitral en una serie de contextos, en los que la insuficiencia mitral se debe a otra entidad (p. ej., CPI).

PATOGENIA

La base de la degeneración mixomatosa **primaria** se desconoce. Sin embargo, parece probable que exista un defecto intrínseco de base (posiblemente sistémico) de la síntesis o de la remodelación del tejido conjuntivo. Por este motivo, la degeneración mixomatosa de la válvula mitral es una característica frecuente en el síndrome de Marfan (secundario a mutaciones de la fibrilina 1) (v. capítulo 6) y, en ocasiones, se describe en otros trastornos del tejido conjuntivo. En algunos pacientes con una enfermedad primaria es posible encontrar otros datos sugestivos de alteraciones estructurales en el tejido conjuntivo sistémico, como escoliosis y elevación del arco palatino. Algunos defectos sutiles en las proteínas estructurales (o las células responsables de su síntesis) pueden determinar que los tejidos conjuntivos ricos en microfibrillas y elastinas (p. ej., válvulas cardíacas) sometidos a estrés hemodinámico elaboren una MEC defectuosa. Los cambios mixomatosos **secundarios** posiblemente se produzcan por lesiones de los miofibroblastos valvulares, en relación con una alteración crónica de las fuerzas hemodinámicas.

MORFOLOGÍA

La degeneración mixomatosa de la válvula mitral se caracteriza por la forma de globo de las valvas mitrales (fig. 10-18). Las valvas afectadas están aumentadas de tamaño, son redundantes, están engrosadas y son elásticas; las cuerdas tendinosas suelen estar alargadas y adelgazadas y, en ocasiones, se rompen. En los pacientes con una valvulopatía primaria es frecuente que se afecte también la válvula tricúspide (20-40% de los casos); es menos habitual que se afecten las válvulas aórtica y pulmonar. El cambio esencial que muestra el estudio histológico es un adelgazamiento de una capa de la válvula llamada **fibrosa**, de la que depende la integridad estructural valvular y que se asocia a una ampliación de la capa **esponjosa** media por aumento del depósito de material mixomatoso (mucoide). Estos cambios aparecen también cuando la degeneración mixomatosa se debe a un defecto intrínseco de la MEC (primario) o a una insuficiencia secundaria a otros procesos etiológicos (p. ej., disfunción isquémica).

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes son asintomáticos y la alteración valvular se identifica de forma incidental durante la exploración física. En una minoría de los casos, el paciente refiere palpitations, disnea o dolor torácico atípico. La auscultación pone de manifiesto un clic mesosistólico, que se debe a la tensión abrupta que sufren las valvas redundantes de la válvula y las cuerdas tendinosas cuando la válvula trata de cerrarse; se puede encontrar o no un soplo de insuficiencia asociado. Aunque en la mayor parte de los casos la historia natural y la evolución clínica son benignas, aproximadamente el 3% de los pacientes desarrollan complicaciones, como una insuficiencia mitral con repercusión hemodinámica e insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo si se produce la rotura

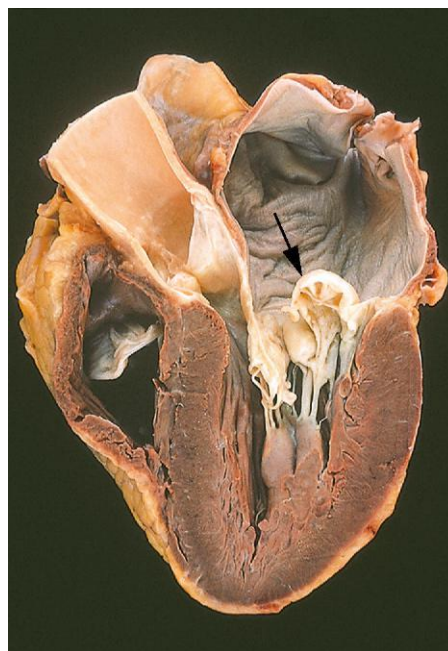


Figura 10-18 Degeneración mixomatosa de la válvula mitral. Se aprecia una llamativa protrusión con forma de capucha, con prolapso de la valva posterior de la válvula mitral (flecha) hacia la aurícula izquierda; la aurícula también aparece dilatada, lo que refleja una insuficiencia valvular de larga evolución con sobrecarga de volumen. El ventrículo izquierdo queda situado a la derecha en esta imagen de las cuatro cavidades.

(Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

de las cuerdas o de las valvas de la válvula. Los pacientes con una degeneración mixomatosa primaria tienen un mayor riesgo de sufrir una endocarditis infecciosa (v. más adelante), así como una muerte súbita cardíaca por arritmias ventriculares. En raras ocasiones se producen ictus u otros infartos sistémicos por embolias asociadas a los trombos que se forman en la aurícula izquierda.

Valvulopatía reumática

La fiebre reumática es una enfermedad inflamatoria multisistémica de mecanismo inmunológico, aguda y que aparece tras la infección por estreptococos β -hemolíticos del grupo A (suele ser una faringitis, pero en menos ocasiones la infección afecta a otras localizaciones, como la piel). La cardiopatía reumática es la manifestación cardíaca de la fiebre reumática y *se asocia a inflamación de todas las zonas del corazón, aunque la inflamación y la cicatrización de las válvulas determinan las consecuencias clínicas más importantes.*

La valvulopatía suele causar una estenosis mitral fibrosante con deformidad valvular; de hecho, la cardiopatía reumática es, básicamente, la *única* causa de estenosis mitral adquirida. La incidencia de fiebre reumática (y también de cardiopatía reumática) ha disminuido de forma notable en muchas regiones del mundo occidental en estas últimas décadas, algo que se debe a una combinación de mejores condiciones socioeconómicas, a un diagnóstico y tratamiento más rápidos de la faringitis estreptocócica y a la reducción fortuita (e inexplicada) de la virulencia de muchas cepas de estreptococos del grupo A. A pesar de todo, en los países en vías de desarrollo y en áreas urbanas de bajo nivel económico de EE. UU., la fiebre reumática y la cardiopatía reumática siguen constituyendo importantes problemas de salud pública.

PATOGENIA

La fiebre reumática aguda es una reacción de hipersensibilidad que clásicamente se ha atribuido a anticuerpos frente a las moléculas de los estreptococos del grupo A y que experimentan reacciones cruzadas con antígenos del huésped (v. también capítulo 4). En concreto, los anticuerpos frente a las proteínas M de algunas cepas de estreptococos se ligan a las proteínas del miocardio y a las válvulas cardíacas, y ocasionan lesiones por activación del complemento y de las células que expresan el receptor Fc (incluidos los macrófagos). Los linfocitos T CD4⁺ que reconocen los péptidos de los estreptococos pueden dar lugar a reacciones cruzadas con los antígenos del huésped e inducir respuestas inflamatorias mediadas por citocinas. El retraso característico de 2-3 semanas en la aparición de los síntomas tras la infección se explica por el tiempo necesario para generar una respuesta inmunitaria: los estreptococos no se identifican en estas lesiones. Dado que solo una minoría pequeña de los pacientes infectados desarrollan la fiebre reumática (se estima que el 3%), es probable que la susceptibilidad genética determine la aparición de una respuesta inmunitaria cruzada. Las lesiones crónicas fibróticas son la consecuencia predecible de la curación y de la cicatrización asociadas a la resolución de la inflamación aguda.

MORFOLOGÍA

La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por focos inflamatorios definidos en distintos tejidos. Las lesiones inflamatorias del miocardio —llamadas **cuerpos de Aschoff**— son patognomónicas de la fiebre reumática (fig. 10-19, B); se trata de colecciones de linfocitos (sobre todo T), con células

plasmáticas aisladas y macrófagos rechonchos activados, conocidos como **células de Anitschkow** y que, en ocasiones, aparecen salpicados dentro de las zonas de necrosis fibrinoide. Las células de Anitschkow presentan abundante citoplasma y núcleos centrales de cromatina condensada, que forman un lazo delgado y ondulado (se denominan células en oruga). Durante la fiebre reumática aguda, es posible identificar cuerpos de Aschoff en cualquiera de las tres capas del corazón —pericardio, miocardio o endocardio (incluidas las válvulas)—. Por eso se dice que la fiebre reumática ocasiona una **pancarditis**, con las siguientes características destacadas:

- Existe un exudado fibrinoso en el pericardio, que, en general, se resuelve sin secuelas.
- La afectación del miocardio —miocarditis— adopta la forma de cuerpos de Aschoff aislados en el seno del tejido conjuntivo intersticial.
- La afectación valvular ocasiona necrosis fibrinoide con depósitos de fibrina que siguen las líneas de cierre (fig. 10-19, A) y forma vegetaciones de 1-2 mm —**verrugas**— con escasas alteraciones de la función cardíaca.

La **cardiopatía reumática crónica** se caracteriza por la organización de la inflamación aguda y la consiguiente cicatrización. Los cuerpos de Aschoff son sustituidos por una cicatriz fibrosa, de forma que estas lesiones no se suelen encontrar en la cardiopatía reumática crónica. Lo más característico es el engrosamiento y la retracción permanentes de las cúspides y de las valvas de la válvula. Clásicamente, las válvulas mitrales muestran **engrosamiento de las valvas, fusión y acortamiento de las comisuras, y engrosamiento y fusión de las cuerdas tendinosas** (fig. 10-19, C-E). La formación de puentes entre las comisuras valvulares y la calcificación da lugar a una estenosis con forma de «ojal» o «boca de pez» (v. fig. 10-19, C). El estudio histológico muestra neovascularización (evidente macroscópicamente en fig. 10-19, D) y fibrosis difusa que oblitera la arquitectura valvular normal.

La consecuencia funcional más importante de la cardiopatía reumática es la **estenosis y regurgitación valvulares**, aunque suele predominar la primera. La afectación es exclusiva de la válvula mitral en el 70% de los casos y en otro 25% se asocia afectación mitral y aórtica; la válvula tricúspide se suele afectar con menos frecuencia (y de forma menos intensa), mientras que la válvula pulmonar casi siempre está respetada. Cuando la estenosis mitral es importante, se produce una dilatación progresiva de la aurícula izquierda por la sobrecarga de presión, lo que da lugar a una fibrilación auricular. La combinación de dilatación y fibrilación representa un sustrato fértil para la trombosis y es frecuente que se formen grandes trombos murales. La congestión venosa pasiva de larga evolución determina los cambios vasculares y parenquimatosos pulmonares, típicos de la insuficiencia cardíaca izquierda. Con el tiempo, esto provoca una hipertrofia ventricular derecha con insuficiencia en esta zona. En la estenosis mitral pura, el ventrículo izquierdo suele ser normal.

Características clínicas

La fiebre reumática aguda suele afectar a niños; la principal manifestación clínica es una carditis. A pesar de todo, aproximadamente el 20% de los primeros ataques aparecen en adultos y el rasgo predominante será la artritis. Los síntomas se observan en todos los grupos de edad unas 2-3 semanas después de la infección por estreptococos y vienen anunciados por fiebre y una poliartritis migratoria —que suele afectar a una articulación grande después de otra con aparición de dolor y tumefacción durante unos días y posterior resolución de forma espontánea sin ninguna

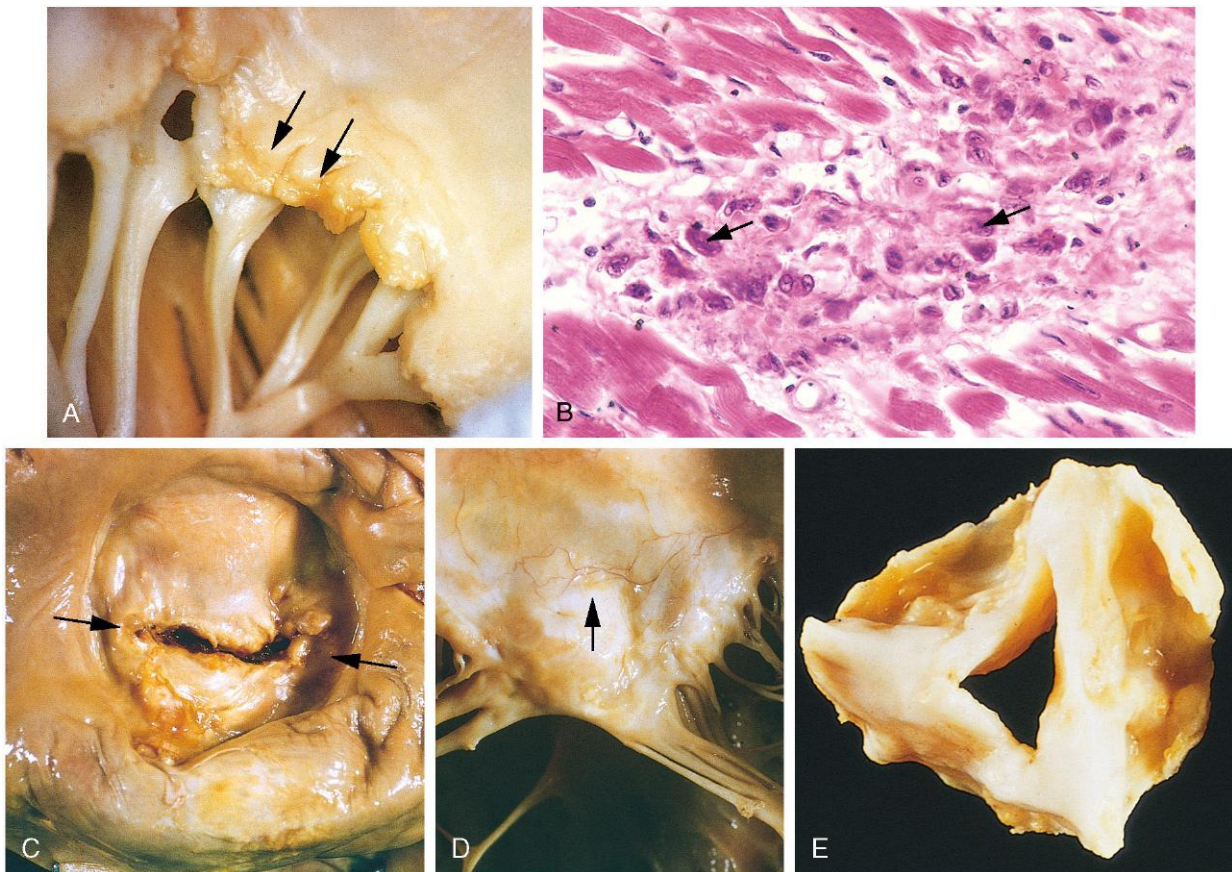


Figura 10-19 Cardiopatía reumática aguda y crónica. **A.** Valvulitis aguda reumática de la válvula mitral superpuesta a una cardiopatía reumática crónica. Se reconocen pequeñas vegetaciones (verrugas) a lo largo de la línea de cierre de la valva de la válvula mitral (flechas). Los episodios previos de valvulitis reumática han ocasionado un engrosamiento fibroso con fusión de las cuerdas tendinosas. **B.** Aspecto microscópico de un cuerpo de Aschoff en una carditis reumática aguda; existe necrosis central asociada a una colección delimitada de células inflamatorias mononucleares, entre las que se encuentran algunos macrófagos activados con llamativos nucléolos y una cromatina ondulada central (en oruga) (flechas). **C y D.** Estenosis mitral con engrosamiento fibroso difuso y distorsión de las valvas de la válvula, fusión de las comisuras (flechas) y engrosamiento con acortamiento de las cuerdas tendinosas. Se reconoce una marcada dilatación de la aurícula izquierda, vista desde la parte superior de la válvula (**C**). **D.** Valva anterior de una válvula mitral reumática abierta; obsérvese la neovascularización inflamatoria (flecha). **E.** Pieza de resección quirúrgica de una estenosis reumática de la válvula aórtica, en la que se aprecian engrosamiento y distorsión de las cúspides con fusión de las comisuras.

(E, tomado de Schoen FJ, St John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. Hum Pathol 18:568, 1967.)

discapacidad residual—. Aunque cuando aparecen los síntomas los cultivos son negativos para el estreptococo, en general, los títulos de anticuerpos séricos frente a uno o más antígenos del estreptococo (p. ej., estreptolisina O o ADNasa) suelen estar aumentados. Entre los signos clínicos de carditis se encuentran el roce de fricción pericárdico y las arritmias; la miocarditis puede ser tan agresiva que se produzca una dilatación cardíaca con insuficiencia funcional de la válvula mitral e ICC. A pesar de todo, menos del 1% de los pacientes fallecen por fiebre reumática aguda.

El diagnóstico de fiebre reumática aguda se establece a partir de la demostración serológica de infección previa por estreptococos asociada a dos o más de los llamados *criterios de Jones*: 1) carditis; 2) poliartritis migratoria de las articulaciones grandes; 3) nódulos subcutáneos; 4) exantema cutáneo en forma de eritema marginado, y 5) corea de Sydenham, un trastorno neurológico caracterizado por movimientos rápidos involuntarios y sin sentido (el llamado *baile de San Vito*). Una serie de criterios menores, como fiebre, artralgias, cambios del ECG o aumento de los reactantes de fase aguda, permiten también confirmar el diagnóstico.

Tras el ataque inicial y la aparición de memoria inmunológica, los pacientes resultan cada vez más vulnerables a la reactivación de la enfermedad cuando se vuelven a infectar por estreptococos. La carditis suele empeorar con cada recaída y las

lesiones se acumulan. Sin embargo, la *carditis reumática crónica* no se suele manifestar clínicamente hasta años o incluso décadas después del episodio inicial de fiebre reumática. En ese momento, los signos y los síntomas de la valvulopatía dependerán de la válvula cardíaca afectada. Además de distintos soplos cardíacos, hipertrofia y dilatación del corazón e ICC, los pacientes con una cardiopatía reumática crónica suelen presentar arritmias (sobre todo fibrilación auricular asociada a una estenosis mitral) y complicaciones tromboembólicas por trombos murales auriculares. Además, las válvulas cicatrizadas y deformadas suelen ser más susceptibles al desarrollo de una endocarditis infecciosa. El pronóstico a largo plazo es muy variable. En algunos casos se produce un ciclo inexorable de deformidad valvular, con la consiguiente alteración hemodinámica, que induce una mayor fibrosis deformante. La reparación o sustitución quirúrgica de las válvulas enfermas ha mejorado mucho el pronóstico de los pacientes con una cardiopatía reumática.

Endocarditis infecciosa

La endocarditis infecciosa es un trastorno grave que necesita diagnóstico e intervención urgentes. Típicamente, la invasión por microbios de las válvulas cardíacas o el endocardio mural —a

menudo se asocia a destrucción de los tejidos cardíacos subyacentes — determina unas *vegetaciones* voluminosas friables constituidas por restos necróticos, trombo y gérmenes. La aorta, los sacos de aneurismas, otros vasos y las prótesis se pueden infectar también. Aunque los hongos, las rickettsias (responsables de la fiebre Q) y las clamidias pueden producir endocarditis, la inmensa mayoría de los casos se deben a bacterias extracelulares.

La endocarditis infecciosa se puede clasificar en *aguda* y *subaguda*, en función del momento de aparición y de la gravedad de la evolución clínica; las diferencias se deben a la virulencia del germen responsable y a la existencia de una cardiopatía de base. Es importante recordar que no siempre existen diferencias claras entre la endocarditis aguda y subaguda, y muchos casos quedan en algún lugar dentro del espectro entre las dos formas.

- La *endocarditis aguda* implica infecciones destructivas y tumultuosas, que con frecuencia se relacionan con el ataque por parte de un germen muy virulento de una válvula normal; este cuadro produce una morbilidad y una mortalidad notables, aunque se aplique el tratamiento antibiótico adecuado y/o se realice cirugía.
- La *endocarditis subaguda* consiste en infecciones por gérmenes de baja virulencia que afectan a un corazón con alteraciones de base, sobre todo válvulas deformadas o cicatrizadas. La enfermedad tiene un debut típicamente insidioso e —incluso sin tratamiento— evoluciona de forma prolongada en semanas a meses; la mayor parte de los pacientes se recuperan con antibioterapia adecuada.

PATOGENIA

La endocarditis infecciosa se puede desarrollar sobre válvulas normales, pero las alteraciones cardíacas predisponen a estas infecciones; entre las alteraciones que se asocian con frecuencia destacan la cardiopatía reumática, el prolapso de la válvula mitral, las válvulas aórticas bicúspides y la estenosis calcificada de la válvula. Las prótesis valvulares (que se comentan más adelante) explican el 10-20% de todos los casos de endocarditis infecciosa. Los depósitos de fibrina y plaquetas estériles en los lugares de un marcapasos, un catéter vascular permanente o una lesión endocárdica por las corrientes ocasionadas por una cardiopatía de base previa pueden ser focos para la siembra por bacterias con posterior desarrollo de una endocarditis. Los factores del huésped, como neutropenia, inmunodeficiencia, tumores malignos, diabetes mellitus o consumo de alcohol o drogas por vía parenteral, también aumentan el riesgo de endocarditis infecciosa e influyen de forma negativa sobre el pronóstico.

Los gérmenes responsables dependen de los factores de riesgo de base. El 50-60% de los casos de endocarditis sobre válvulas lesionadas o deformadas se deben a *Streptococcus viridans*, un grupo relativamente banal de gérmenes de la flora oral normal. Por el contrario, *S. aureus*, que es un germen más virulento (frecuente en la piel), puede atacar las válvulas deformadas, **pero también las sanas**, y, en general, causa el 10-20% de los casos; también es el principal responsable de las infecciones en adictos a drogas por vía parenteral. Otras bacterias son los enterococos y el llamado grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), todos ellos comensales de la cavidad oral. Es más infrecuente la implicación de bacilos gramnegativos y hongos. En aproximadamente el 10% de todos los casos de endocarditis no se aísla germen alguno en la sangre (endocarditis con «hemocultivo negativo») por el tratamiento antibiótico previo, por la dificultad para aislar el germen responsable o porque los gérmenes que se

encuentran inmersos en la profundidad de la vegetación que aumenta de tamaño no se liberan hacia la sangre.

Entre los factores más importantes que predisponen a la endocarditis se encuentra la siembra de la sangre por microbios. El mecanismo o la puerta de entrada del germen al torrente sanguíneo puede ser una infección evidente en otra zona, una intervención odontológica o quirúrgica que determine una bacteriemia temporal, la inyección directa de material contaminado en el torrente circulatorio en el caso de los adictos a drogas por vía parenteral o un origen oculto en el intestino, de la cavidad oral o de una lesión trivial. Reconocer los sustratos anatómicos predisponentes y los trastornos clínicos que producen la bacteriemia permite realizar una profilaxis antibiótica adecuada.

MORFOLOGÍA

En las formas aguda y subaguda de la enfermedad se reconocen **vegetaciones voluminosas friables y con capacidad destructiva**, constituidas por fibrina, células inflamatorias y gérmenes, en las válvulas cardíacas (figs. 10-20 y 10-21). Las válvulas aórtica y mitral son los asientos más frecuentes de las infecciones, aunque la válvula tricúspide se afecta a menudo en los adictos a drogas por vía parenteral. Las vegetaciones pueden ser solitarias o múltiples y se puede afectar más de una válvula; en ocasiones, erosionan hasta llegar al miocardio subyacente y dan origen a un absceso (**absceso en anillo**) (fig. 10-21, B). Es frecuente el desprendimiento de **émbolos** porque las vegetaciones son friables. Dado que las vegetaciones fragmentadas contienen un gran número de gérmenes, es frecuente que se formen abscesos en los lugares donde quedan alojados los émbolos y esto provoca **infartos sépticos y aneurismas micóticos**.

La endocarditis subaguda suele inducir menos destrucción valvular que la asociada a una endocarditis aguda. El estudio microscópico de las vegetaciones subagudas de la endocarditis infecciosa suele mostrar un tejido de granulación en la base (sugiere cronicidad), lo que induce el desarrollo de infiltrados inflamatorios crónicos, fibrosis y calcificación con el tiempo.

Características clínicas

La fiebre es el signo más constante de endocarditis infecciosa. Sin embargo, en la enfermedad subaguda (sobre todo en pacientes de edad avanzada) puede no producirse fiebre y las únicas manifestaciones serían inespecíficas, como fatiga, pérdida de peso y síndrome pseudogripal; la esplenomegalia es frecuente en casos subagudos. Por el contrario, la endocarditis aguda suele tener un comienzo tormentoso con fiebre de rápido desarrollo, escalofríos, debilidad y laxitud. Se reconocen soplos en el 90% de los pacientes con lesiones del lado izquierdo; los microémbolos pueden asociarse a petequias, hemorragias en el lecho ungüeal (*en astilla*), hemorragias retinianas (*manchas de Roth*), lesiones eritematosas indoloras en palmas o plantas (*lesiones de Janeway*) o nódulos dolorosos en las puntas de los dedos (*nódulos de Osler*); el diagnóstico se confirma con un hemocultivo positivo y con los datos ecocardiográficos.

El pronóstico depende del germen responsable y de la aparición o no de complicaciones. Estas suelen aparecer en las primeras semanas después del desarrollo del proceso infeccioso y pueden incluir glomerulonefritis por el atrapamiento glomerular de complejos antígeno-anticuerpo, con hematuria, albuminuria o insuficiencia renal (v. capítulo 13). La aparición de un cuadro

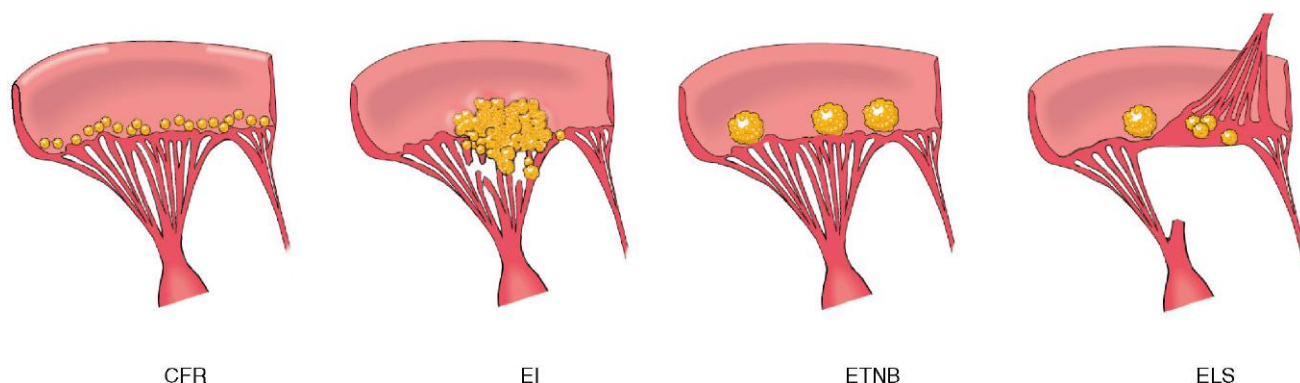


Figura 10-20 Principales formas de endocarditis por vegetaciones. La fase aguda de la cardiopatía por fiebre reumática (CFR) se caracteriza por la aparición de pequeñas vegetaciones inflamatorias verrugosas, que se disponen siguiendo las líneas del cierre valvular; cuando la inflamación se resuelve, se puede producir una importante cicatrización. La endocarditis infecciosa (EI) se caracteriza por grandes masas irregulares, con frecuencia destructivas, que se pueden extender desde las valvas de la válvula a las estructuras adyacentes (p. ej., cuerdas o miocardio). Típicamente, la endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) se manifiesta como vegetaciones pequeñas o medianas, de aspecto inofensivo y no destructivas en la línea de cierre valvular. La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) se caracteriza por vegetaciones inflamatorias pequeñas a medianas que pueden estar ancladas a cualquiera de los lados de la valva de la válvula; curan con cicatriz.

fisiopatológico de septicemia, las arritmias (que indican invasión del miocardio subyacente) y la embolización sistémica dan lugar a que el paciente esté especialmente grave. La endocarditis infecciosa sin tratamiento suele resultar mortal. Sin embargo, si se realiza un tratamiento adecuado a largo plazo (6 semanas o más) con antibióticos y/o sustitución valvular, se reduce la mortalidad. En las infecciones causadas por gérmenes de baja virulencia (p. ej., *Streptococcus viridans* o *Streptococcus bovis*), se consiguen frecuencias de curación del 98%, mientras que el 60-90% de los casos ocasionados por enterococos o *Staphylococcus aureus* se curan. Sin embargo, cuando las infecciones se deben a bacilos aeróbicos gramnegativos u hongos, la mitad de los pacientes acaban falleciendo. La frecuencia de curaciones en endocarditis sobre válvulas protésicas es un 10-15% inferior para todas las causas.

Vegetaciones no infectadas

Endocarditis trombótica no bacteriana

La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) se caracteriza por el depósito de pequeñas masas trombóticas (1-5 mm de diámetro) constituidas, fundamentalmente, por fibrina y

plaquetas sobre las válvulas cardíacas. Aunque la ETNB puede afectar a personas sanas, distintas enfermedades que se asocian a debilidad generalizada o pérdida de peso aumentan el riesgo de este cuadro — motivo por el cual también se denomina endocarditis marántica —. A diferencia de la endocarditis infecciosa, las lesiones valvulares de la ETNB son estériles y no destructivas (fig. 10-22).

La lesión valvular no es un requisito previo para la ETNB; de hecho, este trastorno se suele encontrar sobre *válvulas previamente normales*. En realidad, el precursor habitual de la ETNB es un estado de hipercoagulabilidad; entre estos trastornos se encuentran una coagulación intravascular diseminada crónica, los estados hiperestrogénicos y los asociados a un tumor maligno de base, sobre todo en el caso de los adenocarcinomas mucinosos. Esta última asociación posiblemente guarde relación con el efecto procoagulante de la mucina circulante y/o el factor tisular que elaboran estos tumores. Los traumatismos sobre el endocardio, como el ocasionado por un catéter permanente, también representan un trastorno predisponente bien reconocido.

Aunque el efecto local sobre la válvula suele ser trivial, las lesiones de la ETNB pueden llegar a ser clínicamente significativas, porque provocan émbolos que producen infartos cerebrales,

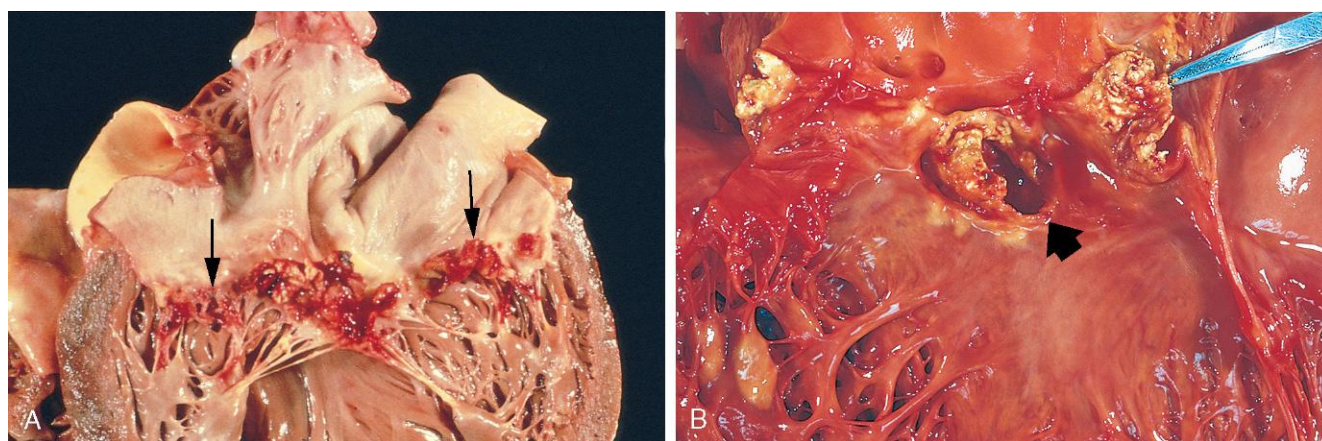


Figura 10-21 Endocarditis infecciosa. **A.** Endocarditis subaguda causada por *Streptococcus viridans* en una válvula mitral con cambio mixomatoso previo. Las grandes vegetaciones friables se indican mediante flechas. **B.** Endocarditis aguda secundaria a *Staphylococcus aureus* en una válvula aórtica bicúspide congénita con extensa destrucción de las cúspides y absceso en el anillo (flecha).

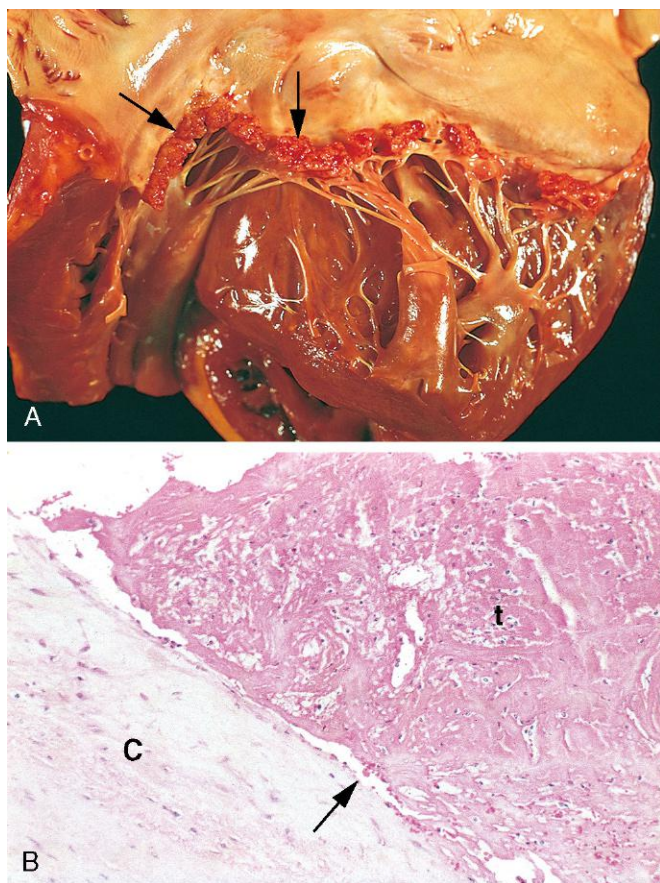


Figura 10-22 Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). **A.** Pequeñas vegetaciones trombóticas que siguen la línea del cierre de las valvas de la válvula mitral (flechas). **B.** Microfotografía de una lesión de ETNB, que muestra un trombo de aspecto inofensivo, prácticamente sin inflamación en la cúspide valvular (C) o depósitos trombóticos (t). El trombo se adhiere a la cúspide de un modo laxo (flecha).

cardíacos o en otros órganos. Una lesión de ETNB puede ser un posible asiento para la colonización bacteriana, con posterior desarrollo de una endocarditis infecciosa.

Endocarditis de Libman-Sacks

La endocarditis de Libman-Sacks se caracteriza por la presencia de vegetaciones estériles sobre las válvulas de los pacientes con un lupus eritematoso sistémico. Posiblemente estas lesiones se desarrollen como consecuencia del depósito de inmunocomplejos y muestran inflamación, a menudo con necrosis fibrinoide de la sustancia valvular adyacente a la vegetación; la fibrosis y la grave deformidad asociada pueden ser origen de lesiones similares a una cardiopatía reumática crónica. Estas se pueden localizar en cualquier zona dentro de la superficie valvular, sobre las cuerdas o incluso en el endocardio auricular o ventricular (v. fig. 10-20). Lesiones parecidas pueden aparecer en pacientes que presentan *síndrome por anticuerpos antifosfolípidos* (v. capítulo 3).

Enfermedad carcinoide cardíaca

El *síndrome carcinoide* se debe a la liberación por los *tumores carcinoides* (v. capítulo 14) de compuestos bioactivos, como serotonina. Entre las manifestaciones sistémicas se encuentran el enrojecimiento, la diarrea, la dermatitis y la broncoconstricción. La *enfermedad carcinoide cardíaca* alude a las manifestaciones cardíacas asociadas a los compuestos bioactivos y que se describe

en la mitad de los pacientes con *síndrome sistémico*. Las lesiones cardíacas no suelen aparecer, salvo que exista una carga de metástasis hepáticas masivas, dado que, en condiciones normales, el hígado cataboliza los mediadores circulantes antes de que consigan afectar al corazón. Es clásica la afectación principalmente del endocardio y de las válvulas del lado derecho del corazón, ya que son los primeros tejidos cardíacos bañados por los mediadores liberados en los tumores carcinoides de origen digestivo. El lado izquierdo del corazón queda protegido en cierta medida, porque el lecho vascular pulmonar degrada los mediadores. Sin embargo, pueden aparecer lesiones por carcinoide del lado izquierdo en pacientes con una comunicación interauricular o interventricular con cortocircuitos derecha-izquierda o bien en sujetos con tumores carcinoides primarios de pulmón.

PATOGENIA

Entre los mediadores elaborados por los tumores carcinoides se encuentran la serotonina (5-hidroxitriptamina), la calcitrina, la bradicinina, la histamina, las prostaglandinas y las taquicinas. Aunque no está claro cuál de estas sustancias es la responsable, las concentraciones plasmáticas de serotonina y las urinarias de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético, se correlacionan con la gravedad de las lesiones en el corazón derecho. Las placas valvulares del *síndrome carcinoide* son similares a las lesiones asociadas a la administración de fenfluramina (un anorexígeno) o de alcaloides ergotamínicos (para las migrañas); es importante recordar que estos fármacos pueden afectar al metabolismo de la serotonina sistémica o ligarse a los receptores para la hidroxitriptamina en las válvulas cardíacas.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cardiovasculares asociadas al *síndrome carcinoide* consisten en engrosamientos brillantes blanquecinos localizados en la íntima a modo de placa y bien definidos, que se encuentran sobre las superficies endocárdicas de las cavidades cardíacas y las valvas de la válvula (fig. 10-23). Las lesiones están constituidas por células musculares lisas con escasas fibras de colágeno, inmersas en el seno de una matriz rica en mucopolisacáridos ácidos. Las estructuras subyacentes están intactas. Cuando se afecta el lado derecho, entre los hallazgos típicos se observan insuficiencia tricuspídea y estenosis pulmonar.

Válvulas cardíacas protésicas

Aunque las válvulas cardíacas protésicas distan de ser sustitutos perfectos para los tejidos nativos, su introducción ha modificado de forma radical el pronóstico de los pacientes con lesiones valvulares. En la actualidad, se emplean dos tipos de válvulas protésicas, cada una con sus propias ventajas y desventajas:

- Las *válvulas mecánicas* que con más frecuencia se utilizan son dispositivos con dos discos oscilantes elaborados en carbono pirrolítico. Su durabilidad es excelente, pero exigen anticoagulación crónica, con los consiguientes riesgos de hemorragia o trombosis valvular si la anticoagulación fuera inadecuada. Las válvulas aórticas mecánicas también pueden ocasionar una hemólisis de eritrocitos importante por las fuerzas de cizallamiento mecánico (el denominado efecto de trituradora) (v. capítulo 11).
- Las *válvulas biológicas* se fabrican a partir de tejidos bovinos o porcinos fijados en glutaraldehído o válvulas humanas crioconservadas. No exigen anticoagulación, pero duran menos

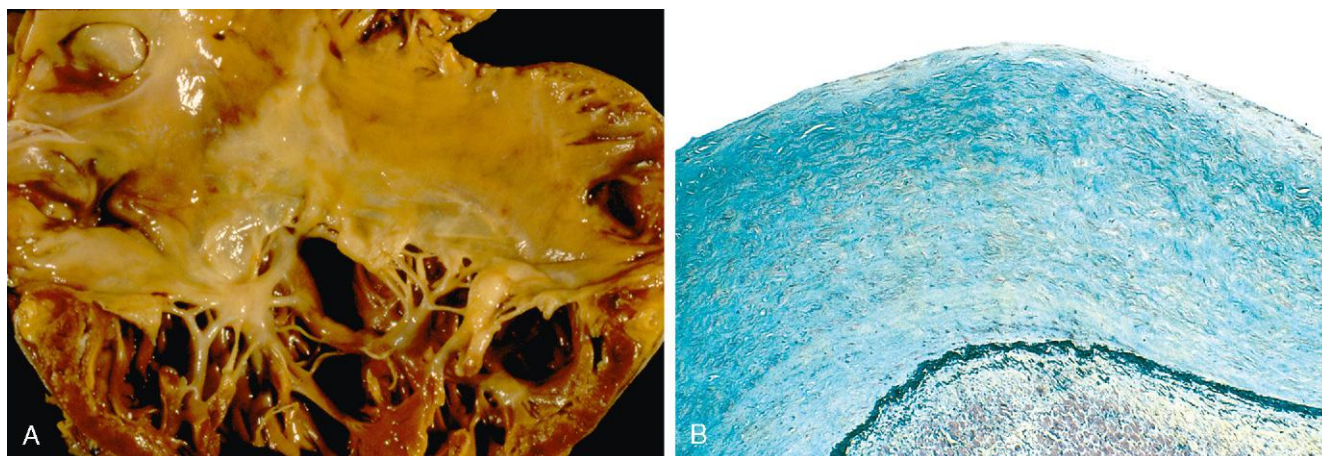


Figura 10-23 Cardiopatía carcinóide. **A.** Lesión endocárdica de tipo fibrótico característica que «envuelve» el ventrículo derecho y la válvula tricúspide y que se extiende hacia las cuerdas tendinosas. **B.** Aspecto microscópico de la íntima engrosada, en la que se reconocen células musculares lisas y abundantes mucopolisacáridos ácidos (teñidos de azul-verdoso en esta técnica de Movat, en la que el tejido elástico del endocardio subyacente se tiñe de negro).

y terminan fracasando debido al deterioro de la matriz. Virtualmente, todas las válvulas biológicas sufren cierto grado de rigidez tras la implantación, y esta pérdida de movilidad puede ser suficiente para producir una estenosis significativa. Es frecuente la calcificación de las válvulas biológicas, lo que puede contribuir a la estenosis. Este tipo de válvulas se pueden perforar o desgarrar y ocasionar una insuficiencia valvular.

- Todos los tipos de válvulas protésicas son susceptibles a la infección. En las mecánicas, la endocarditis infecciosa suele afectar a la línea de sutura y al tejido perivalvular adyacente; los cambios en el tejido asociados pueden determinar que la válvula se desinserte (*fuga paravalvular*). En el caso de las válvulas protésicas biológicas, es posible que se produzca una infección de las valvas de la válvula y de los tejidos perivalvulares.

RESUMEN

Valvulopatía cardíaca

- La patología valvular puede ocasionar oclusión (*estenosis*) y/o regurgitación (*insuficiencia*); las estenosis adquiridas de las válvulas aórtica y mitral representan aproximadamente dos tercios de las valvulopatías.
- En los casos típicos, la calcificación de la válvula provoca una estenosis; la alteración en la síntesis y en el recambio de la matriz da lugar a la degeneración mixomatosa con insuficiencia valvular.
- Las enfermedades inflamatorias valvulares producen neovascularización y cicatrización postinflamatorias. La cardiopatía reumática se debe a anticuerpos frente al estreptococo, que muestran una reacción cruzada con los tejidos cardíacos; se suele afectar la válvula mitral y es responsable del 99% de los casos de estenosis mitral adquirida.
- La endocarditis infecciosa puede ser agresiva y destruir con rapidez las válvulas normales (en la forma aguda) o bien evolucionar de forma indolente con destrucción mínima de una válvula que, de base, ya era anómala (en la endocarditis infecciosa subaguda). La embolización sistémica puede ocasionar infartos sépticos.
- La endocarditis trombótica no bacteriana afecta a válvulas previamente normales como consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad; la embolización es una importante complicación.

MIOCARDIOPATÍAS

La mayor parte de las enfermedades musculares cardíacas son secundarias a otro proceso, como aterosclerosis coronaria, hipertensión o valvulopatías cardíacas. Sin embargo, algunos trastornos cardíacos se deben a una disfunción intrínseca del miocardio. Este grupo de procesos se llaman *miocardiopatías* (que literalmente significa «enfermedad del músculo cardíaco»): pueden ser *primarias* —limitadas fundamentalmente al miocardio— o *secundarias*, como manifestación cardíaca de un trastorno sistémico. Por tanto, las miocardiopatías son un grupo variado del que forman parte trastornos inflamatorios (p. ej., miocarditis), enfermedades inmunológicas (p. ej., sarcoidosis), alteraciones metabólicas sistémicas (p. ej., hemocromatosis), distrofias musculares y algunos trastornos genéticos de las fibrillas miocárdicas. En muchos casos, la causa de la miocardiopatía es desconocida y se denomina *idiopática*; sin embargo, se ha demostrado que algunas de las miocardiopatías que antes se incluían dentro de esta categoría son consecuencia de alteraciones genéticas específicas en el metabolismo energético del corazón y en las proteínas estructurales o contráctiles.

Las miocardiopatías se pueden clasificar según diversos criterios, como la base genética de la disfunción; de hecho, ya se han comentado una serie de canalopatías que producen arritmias y que están incluidas en algunas clasificaciones de las miocardiopatías. Sin embargo, con fines de diagnóstico y tratamiento, en general, se reconocen tres patrones anatómopatológicos, clínicos y funcionales consagrados por el tiempo (fig. 10-24 y tabla 10-6):

- Miocardiopatía dilatada (MCD) (que incluye la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho)
- Miocardiopatía hipertrófica (MCH)
- Miocardiopatía restrictiva

Otra forma infrecuente de miocardiopatía es la *falta de compactación del ventrículo izquierdo*, un trastorno congénito caracterizado por el aspecto «esponjoso» característico de los ventrículos y que se asocia a ICC y arritmias.

Dentro de estos tres patrones fundamentales, el más frecuente es la MCD (90% de los casos), y el menos habitual, la miocardiopatía restrictiva. En cada uno de estos patrones se describe un espectro de gravedad clínica y, en algunos casos, existe un solapamiento de las características clínicas entre los distintos grupos. Además, cada uno de estos patrones puede ser

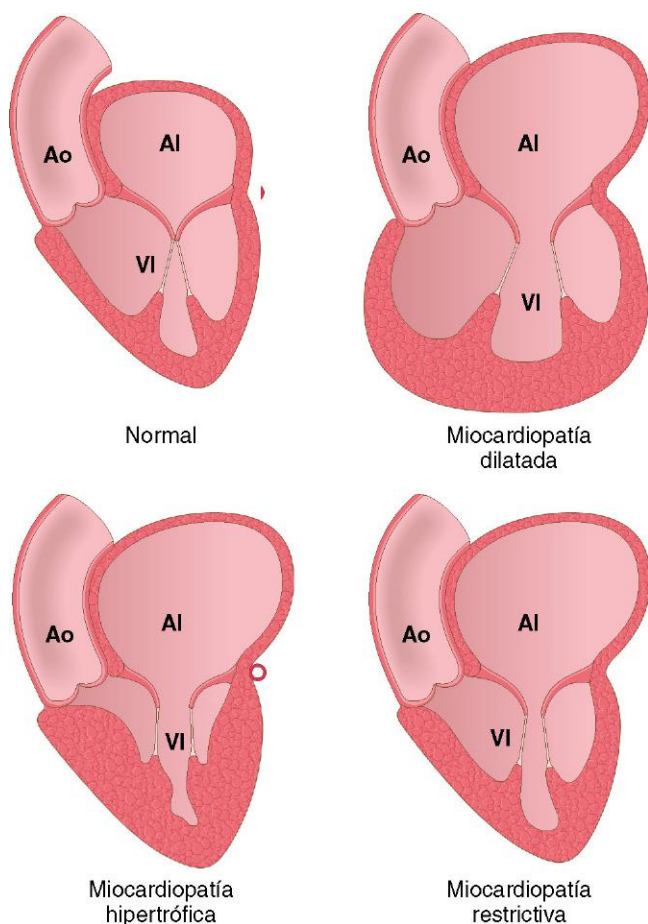


Figura 10-24 Las tres formas de miocardiopatía más importantes. La miocardiopatía dilatada provoca, fundamentalmente, una disfunción sistólica, mientras que la restrictiva y la hipertrófica dan lugar a una disfunción diastólica. Obsérvense los cambios en la dilatación auricular y/o ventricular y en el grosor de la pared ventricular. AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VI, ventrículo izquierdo.

provocado por una causa específica identificable o ser idiopático (v. tabla 10-6).

Miocardiopatía dilatada

La *miocardiopatía dilatada* (MCD) se caracteriza por una *dilatación cardíaca progresiva con disfunción contráctil (sistólica)*, que se suele asociar a una hipertrofia simultánea; sea cual sea la causa, el patrón clínico-patológico es parecido.

Tabla 10-6 Miocardiopatías patrones funcionales, causas

Patrón funcional	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo*	Mecanismos de la insuficiencia cardíaca	Causas	Disfunción secundaria del miocardio (que imita a la miocardiopatía)
Dilatada	<40%	Alteración de la contractilidad (disfunción sistólica)	Genéticas, alcohol, periparto, miocarditis, hemocromatosis, anemia crónica, doxorubicina, sarcoidosis, idiopática	Cardiopatía isquémica, valvulopatías cardíacas, cardiopatía hipertensiva, cardiopatías congénitas
Hipertrófica	50-80%	Alteración de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Genética, ataxia de Friedreich, enfermedades por almacenamiento, lactantes de madres diabéticas	Cardiopatía hipertensiva; estenosis aórtica
Restrictiva	45-90%	Alteración de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Amiloidosis, fibrosis inducida por radiación, idiopática	Constricción pericárdica

*Rango de valores normales aproximado: 50-65%.

PATOGENIA

Cuando se diagnostica, la MCD suele haber evolucionado a una enfermedad en fase terminal; el corazón aparece dilatado y con mala capacidad contráctil, y, cuando se realiza la autopsia o se procede al trasplante cardíaco, no se reconoce ninguna alteración patológica específica. Sin embargo, los estudios epidemiológicos y genéticos sugieren al menos cinco vías generales que pueden culminar en una MCD en fase terminal (fig. 10-25):

- **Causas genéticas.** La MCD tiene una base hereditaria en el 20-50% de los casos y se conocen más de 40 genes con mutaciones en este tipo de miocardiopatía; el patrón más habitual es autosómico dominante y suelen corresponder a mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto o en las que unen el sarcómero al citoesqueleto (p. ej., α -actina cardíaca). La forma ligada al cromosoma X de la MCD se suele asociar a mutaciones en el gen de la **distrofina** que afectan a la proteína de la membrana celular responsable del acoplamiento físico entre el citoesqueleto intracelular y la MEC (la base de las distrofias musculares de Duchenne y Becker son distintos tipos de mutaciones de la distrofina; v. capítulo 21). Algunas formas poco frecuentes de MCD se deben a mutaciones en los genes del genoma mitocondrial responsables de codificar proteínas implicadas en la fosforilación oxidativa o en la β -oxidación de los ácidos grasos, lo que posiblemente culmine en una generación inadecuada de ATP. Otras proteínas del citoesqueleto que resultan afectadas en las formas genéticas de MCD son la desmina (la principal proteína de los filamentos intermedios en los miocardiocitos) y las láminas A y C nucleares. Dado que los miocardiocitos contráctiles y las fibras de conducción comparten una vía de desarrollo común, las alteraciones congénitas de la conducción pueden ser también una característica en las formas hereditarias de la MCD.
- **Infección.** En ocasiones, es posible detectar «huellas» de los ácidos nucleicos de los virus coxsackie B y de otros enterovirus en el miocardio de los pacientes con una MCD en fase terminal. Además, mediante biopsias endomiocárdicas secuenciales se han identificado casos en los que una miocarditis infecciosa había evolucionado a una MCD. En consecuencia, muchos casos de MCD se atribuyen a infecciones víricas (se comentan más adelante), aunque no se observa inflamación en el corazón en estadio terminal. La sencilla demostración de transcritos víricos o la identificación de títulos de anticuerpos antivíricos elevados puede ser suficiente para plantearse una miocarditis que no fue diagnosticada en sus estadios iniciales.
- **Exposición al alcohol u otros tóxicos.** El abuso del alcohol se asocia de forma importante al desarrollo de una MCD. El alcohol y sus metabolitos (sobre todo el acetaldehído) son

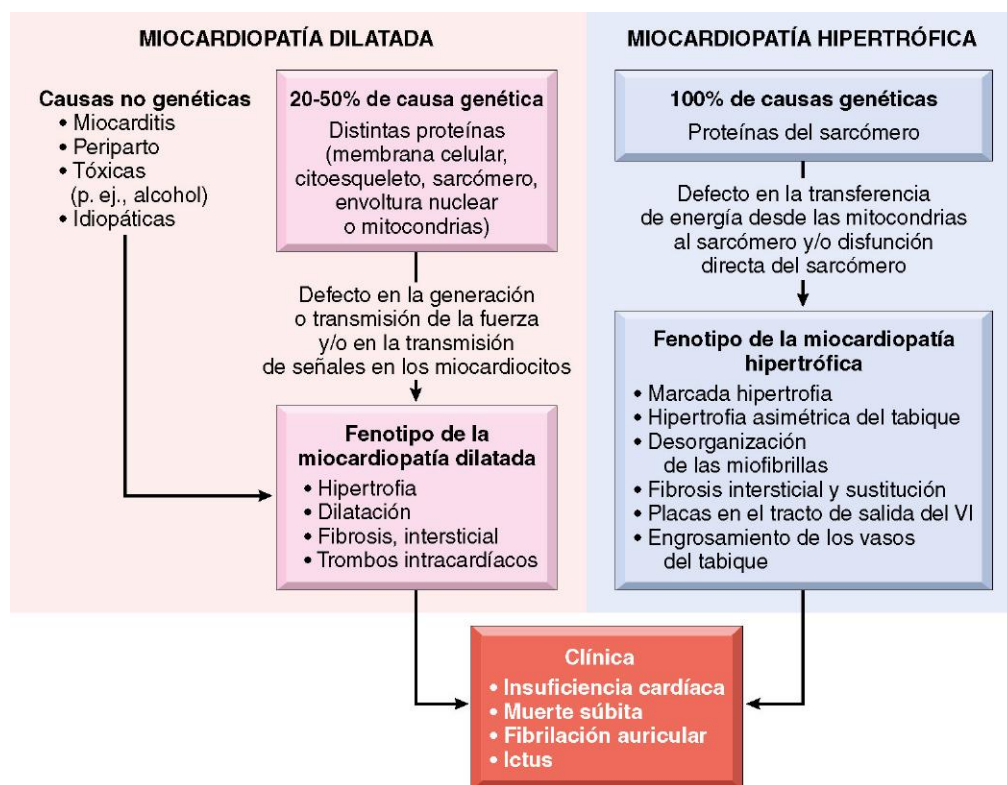


Figura 10-25 Causas y consecuencias de la miocardiopatía dilatada e hipertrófica. Un porcentaje significativo de las miocardiopatías dilatadas y prácticamente todas las hipertróficas tienen un origen genético. Las dilatadas se pueden deber a mutaciones en las proteínas del citoesqueleto, en el sarcómero, en la envoltura nuclear o en las mitocondrias, mientras que las hipertróficas típicamente se deben a mutaciones en las proteínas del sarcómero. Aunque ambas formas de miocardiopatía son distintas en cuanto a la causa y la morfología, tienen un resultado clínico similar. VI, ventrículo izquierdo.

tóxicos directos para el miocardio. Además, el alcoholismo crónico se puede asociar a una deficiencia de tiamina, lo que introduciría un elemento de la cardiopatía propia del **beriberi** (v. capítulo 7). Asimismo, la MCD se puede desarrollar tras la exposición a otros agentes tóxicos, en concreto a la doxorubicina, que es un quimioterápico, y al cobalto.

- La **miocardiopatía periparto** se produce en las fases finales de la gestación o de varias semanas a meses después del parto. La etiología posiblemente sea multifactorial y entre los factores que participan destacan la hipertensión asociada al embarazo, la sobrecarga de volumen, la deficiencia nutricional, las alteraciones metabólicas (p. ej., diabetes gestacional) y/o las respuestas inmunológicas; experimentos recientes sugieren que un producto de la degradación de la prolactina (que aumenta al final del embarazo) puede inducir disfunción del miocardio. Por suerte, aproximadamente la mitad de estas pacientes recuperan su función normal de forma espontánea.
- La **sobrecarga de hierro** en el corazón puede relacionarse con una hemocromatosis hereditaria (v. capítulo 15) o con transfusiones múltiples. La MCD es la manifestación más frecuente y se puede explicar por la interferencia en los sistemas enzimáticos dependientes de metales o por las lesiones causadas por la producción mediada por hierro de especies reactivas del oxígeno.

pared se adelgaza con la dilatación, el grosor del ventrículo puede ser inferior, igual o superior al normal. Es frecuente encontrar **trombos murales**, que pueden ser origen de tromboembolias. Por definición, no se reconocen lesiones valvulares ni vasculares que produzcan dilatación cardíaca de forma secundaria (p. ej., aterosclerosis coronaria).

Las alteraciones histológicas características de la MCD son inespecíficas y no orientan hacia una etiología concreta. La excepción sería la MCD secundaria a una sobrecarga de hierro, en la cual es posible demostrar una notable acumulación de hemosiderina intramiocárdica mediante la tinción con azul de Prusia.

En general, la gravedad de los cambios morfológicos en la MCD no refleja necesariamente el grado de disfunción o el pronóstico. La mayor parte de los miocardiocitos muestran una **hipertrofia** con núcleos aumentados de tamaño, aunque muchos están atenuados y distendidos, y son irregulares. Se reconoce también un grado variable de fibrosis intersticial y endocárdica, con focos aislados de sustitución por fibrosis, lo que indica la existencia de una zona de necrosis isquémica de miocardiocitos en el contexto de una hipoperfusión.

MORFOLOGÍA

El corazón de la MCD está típicamente aumentado de tamaño (hasta 2-3 veces el peso normal) y aparece **reblandecido con dilatación de todas las cavidades** (fig. 10-26). Como la

Características clínicas

La MCD puede aparecer a cualquier edad, aunque se suele diagnosticar entre los 20 y los 50 años de edad. En los casos típicos, se manifiesta con signos de ICC lentamente progresiva, entre los que se encuentran disnea, fatigabilidad fácil y poca capacidad de esfuerzo, si bien algunos pacientes pueden pasar de forma súbita de una fase compensada a otra descompensada.

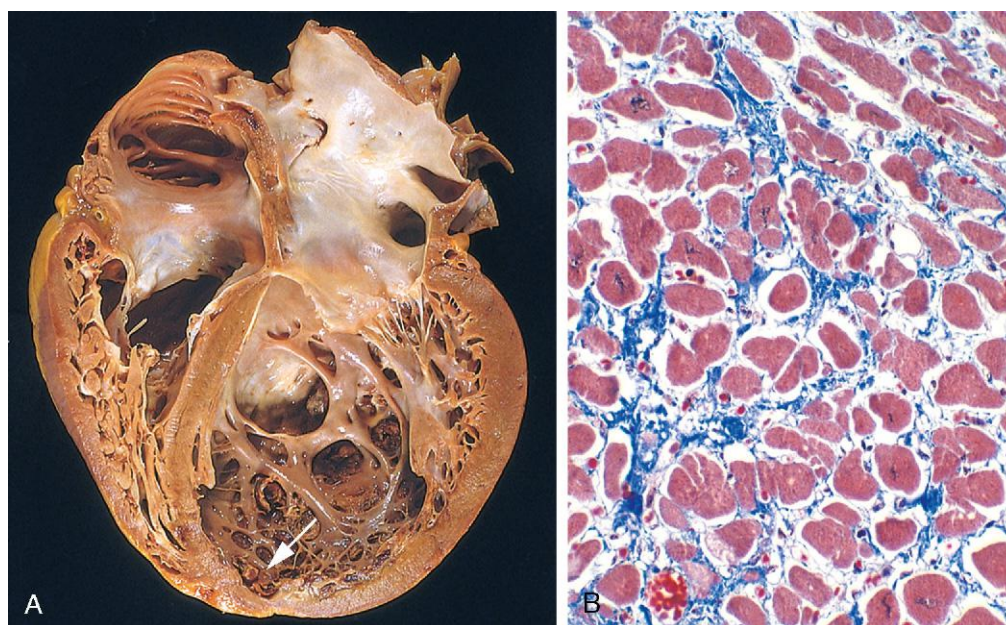


Figura 10-26 Miocardiopatía dilatada (MCD). **A.** Resulta evidente la dilatación e hipertrofia de las cuatro cavidades. Se observa un pequeño trombo mural en la punta del ventrículo izquierdo (flecha). **B.** Cuadro histológico inespecífico en una MCD típica, con hipertrofia de los miocardiocitos y fibrosis intersticial (el colágeno se ve azul en esta preparación teñida con tricrómico de Masson).

El defecto fundamental de la MCD es una contracción ineficaz. Por eso, en la MCD en fase terminal, la fracción de eyección cardíaca suele ser inferior al 25% (la normal oscila entre el 50 y el 65%). Es frecuente la insuficiencia mitral secundaria y las arritmias cardíacas, y puede producirse una embolia a partir de trombos intracardíacos (murales). La mitad de los pacientes fallecen en 2 años y solo el 25% sobreviven más de 5 años; en general, la muerte se relaciona con una insuficiencia cardíaca progresiva o con una arritmia. El único tratamiento definitivo es el trasplante cardíaco. Sin embargo, cada vez se recurre más a la implantación de dispositivos de soporte ventricular a largo plazo y en algunos pacientes un ciclo de soporte mecánico consigue una regresión mantenida de la disfunción cardíaca.

Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho

La miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (MAVD) es un trastorno autosómico dominante del músculo cardíaco con una penetración variable; se suele manifestar con una insuficiencia cardíaca derecha y alteraciones del ritmo que pueden ocasionar la muerte súbita cardíaca. Morfológicamente, destaca un importante adelgazamiento de la pared ventricular derecha, debido a que los miocardiocitos son sustituidos por grasa de forma masiva con una fibrosis de menor intensidad (fig. 10-27). Muchas de las mutaciones afectan a genes que codifican las proteínas de las uniones de los desmosomas en el disco entremezclado (p. ej., placoglobina) y otras proteínas que interaccionan con el desmosoma (p. ej., filamento intermedio desmina).

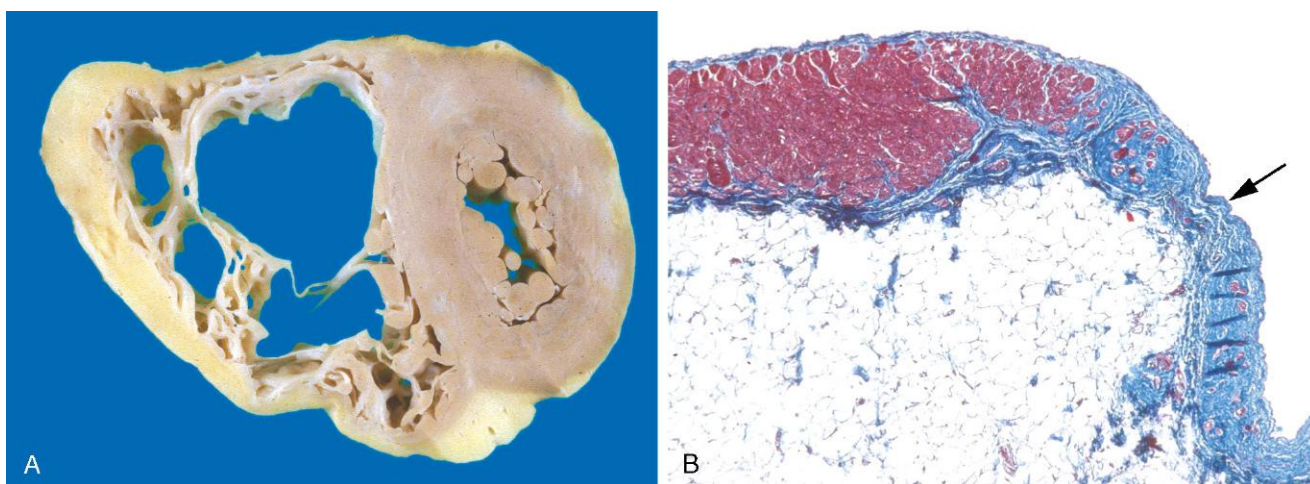


Figura 10-27 Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho. **A.** El ventrículo derecho aparece marcadamente dilatado con sustitución focal, prácticamente transmural, de la pared libre por tejido adiposo y fibrosis. En este caso, el ventrículo izquierdo tiene un aspecto macroscópico normal, pero se puede afectar en algunos casos (aunque en menor medida). **B.** El miocardio ventricular derecho (rojo) es sustituido focalmente por tejido conjuntivo fibroso (azul, flecha) y grasa (tricrómico de Masson).

Miocardiopatía hipertrófica

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por *hipertrofia del miocardio*, *alteraciones del llenado diastólico* y —en un tercio de los casos— *obstrucción del tracto de salida ventricular*. El corazón tiene una pared engrosada y aparece aumentado de peso e hipercontráctil, lo que contrasta claramente con el corazón blando y que se contrae mal de la MCD. La función sistólica se suele conservar en la MCH, pero el miocardio no se relaja y por eso la disfunción es fundamentalmente diastólica. Clínicamente, es preciso diferenciar la MCH de los trastornos que cursan con rigidez ventricular (p. ej., depósito de amiloide) e hipertrofia ventricular (p. ej., estenosis aórtica e hipertensión).

PATOGENIA

La mayoría de los casos de MCH se deben a mutaciones de sentido erróneo de uno de los distintos genes que codifican las proteínas que forman parte del aparato contráctil. En la mayor parte de las ocasiones, el patrón de transmisión es autosómico dominante, con una expresión variable. Aunque se han descrito más de 400 mutaciones responsables en nueve genes distintos, **la MCH es principalmente un trastorno de las proteínas sarcoméricas. Dentro de ellas, la que con más frecuencia se afecta es la cadena pesada de la β -miosina**, seguida de la proteína C que se une a la miosina y a la troponina T. Las mutaciones de estos tres genes son responsables del 70-80% de los casos de MCH.

Las distintas mutaciones subyacentes a la MCH presentan un rasgo común, en el sentido de que todas afectan a proteínas sarcoméricas y aumentan la activación de los miofilamentos. Esto determina una hipercontractilidad de los miocardiocitos, con el consiguiente aumento del consumo de energía y un equilibrio energético neto negativo. Algunos de los genes

que están mutados en la MCH también lo están en la MCD (p. ej., β -miosina), pero en la MCD las mutaciones (alélicas) deprimen la función motora en contraste con la ganancia de función en la MCH.

MORFOLOGÍA

La MCH se caracteriza por una hipertrofia masiva del miocardio sin dilatación ventricular (fig. 10-28, A). Clásicamente, se produce un engrosamiento del tabique ventricular que es desproporcionado en comparación con la pared libre ventricular izquierda (la denominada **hipertrofia asimétrica septal**); a pesar de todo, en el 10% de los casos de MCH, la hipertrofia puede ser concéntrica. Cuando se realizan cortes longitudinales, la cavidad ventricular pierde su habitual morfología de redondeada a ovoidea y queda comprimida, de modo que adopta una forma de «plátano». Una placa endocárdica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y el engrosamiento de la valva anterior de la válvula mitral reflejan el contacto de esta valva con el tabique durante la sístole ventricular, cambios que se correlacionan con la obstrucción funcional del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Las características histológicas típicas de la MCH son una marcada hipertrofia de los miocardiocitos, una **desorganización al azar de los miocardiocitos** (y las miofibrillas) y una fibrosis intersticial (fig. 10-28, B).

Características clínicas

Aunque la MCH puede debutar a cualquier edad, es típico que se manifieste durante el brote de crecimiento pospuberal. Los síntomas clínicos se pueden comprender mejor en el contexto de las alteraciones funcionales. *Se caracterizan por un ventrículo izquierdo con hipertrofia masiva, que, paradójicamente, consigue propulsar un*



Figura 10-28 Miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia asimétrica del tabique. **A.** El músculo del tabique protruye hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo que determina que la luz del mismo adopte una morfología de «plátano»; la aurícula izquierda está aumentada de tamaño. La valva anterior de la válvula mitral ha sido alejada del tabique para observar una placa fibrosa endocárdica (*flecha*) (v. texto). **B.** Aspecto histológico que muestra la desorganización, la extrema hipertrofia y la ramificación característica de los miocardiocitos, además de la fibrosis intersticial.

volumen sistólico muy reducido. Este trastorno se produce como consecuencia de una alteración del llenado diastólico y una reducción del tamaño global de la cavidad. Además, aproximadamente el 25% de los pacientes presentan una obstrucción dinámica del tracto de salida del ventrículo izquierdo, provocada por la valva anterior de la válvula mitral. La reducción del gasto cardíaco y el aumento secundario de la presión venosa pulmonar dan lugar a una disnea de esfuerzo, con un *soplo de eyección sistólica áspero*. Frecuentemente, la combinación de hipertrofia masiva, aumento de las presiones del ventrículo izquierdo y compromiso de las arterias intramurales origina una isquemia miocárdica (con angina), aunque no exista una EAC concomitante. Entre los principales problemas clínicos están la fibrilación auricular y ventricular con formación de trombos murales, la endocarditis infecciosa de la válvula mitral, la ICC y la muerte súbita. La mayor parte de los pacientes mejoran con tratamientos que favorecen la relajación ventricular; la resección quirúrgica parcial o el control del infarto inducido por alcohol del músculo septal también pueden aliviar la obstrucción del tracto de salida. Como se comentó anteriormente, la MCH es una causa importante de muerte súbita cardíaca. En casi un tercio de los casos de esta entidad en deportistas menores de 35 años, la causa de base es una MCH.

Miocardiopatía restrictiva

La miocardiopatía restrictiva se caracteriza por una *reducción primaria de la distensibilidad ventricular, que induce una alteración del llenado durante la diástole* (dicho de otro modo, la pared está *más rígida*). Como, en general, la función contráctil (sistólica) del ventrículo izquierdo no se afecta, el cuadro funcional se puede confundir con una pericarditis constrictiva o una MCH. La miocardiopatía restrictiva puede ser idiopática o asociarse a enfermedades sistémicas, que también afectan al miocardio, incluida la fibrosis por radiación, la amiloidosis, la sarcoidosis o los productos de los errores congénitos del metabolismo.

MORFOLOGÍA

Los ventrículos tienen un tamaño normal o ligeramente aumentado, las cavidades no aparecen dilatadas y el miocardio está firme. La dilatación biauricular se suele deber a un mal llenado ventricular con sobrecarga de presión. El estudio histológico muestra grados variables de fibrosis intersticial. Aunque los hallazgos macroscópicos son similares en las miocardiopatías restrictivas, sean cuales sean sus causas, la biopsia endomiocárdica suele poner de manifiesto la etiología específica.

Tres formas de miocardiopatía restrictiva deben ser comentadas brevemente:

- La **amiloidosis** se debe al depósito de proteínas extracelulares con tendencia a formar hojas β -plegadas insolubles (v. capítulo 4). La amiloidosis cardíaca puede asociarse a la sistémica o limitarse al corazón, sobre todo en los casos de *amiloidosis cardíaca senil*. En esta última entidad, el depósito de formas normales (o mutantes) de transtiretina (una proteína circulante sintetizada en el hígado y responsable del transporte de tiroxina y retinol) en el corazón de los pacientes de edad avanzada determina una miocardiopatía restrictiva. El 4% de los afectados afroamericanos son portadores de una mutación específica de la transtiretina, la cual es responsable de que el riesgo de que esta población presente amiloidosis cardíaca aislada sea cuatro veces mayor.

- La **fibrosis endomiocárdica** es una enfermedad fundamentalmente de niños y adultos jóvenes en África y otras regiones tropicales; se caracteriza por una fibrosis densa difusa del endocardio y del subendocardio ventriculares, que, con frecuencia, afecta a las válvulas mitral y tricúspide. El tejido fibroso reduce de forma importante el volumen y la distensibilidad de las cavidades afectadas y provoca una fisiología restrictiva. La fibrosis endomiocárdica se ha asociado a deficiencias nutricionales y/o a inflamación secundaria a las infecciones por helmintos (p. ej., hipereosinofilia); a escala mundial es la forma más frecuente de miocardiopatía restrictiva.
- La **endomiocarditis de Loeffler** también se asocia a fibrosis endocárdica, que típicamente se relaciona con la formación de grandes trombos murales, pero no tiene predilección geográfica. El estudio histológico suele mostrar una hipereosinofilia periférica con infiltrados tisulares por eosinófilos; la liberación del contenido de los gránulos de los eosinófilos, sobre todo la proteína básica mayor, posiblemente dé lugar a una necrosis endocárdica y miocárdica, que se sigue de cicatrización, formación de un trombo sobre el endocardio y posterior organización del mismo. Cabe destacar que algunos pacientes sufren un síndrome mieloproliferativo hipereosinófilo de base, provocado por una activación constitutiva de los receptores con actividad tirosina cinasa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) (v. capítulo 11). El tratamiento de este tipo de pacientes con inhibidores de la tirosina cinasa puede conseguir la remisión hematológica y la reversión de las lesiones endomiocárdicas.

Miocarditis

La miocarditis incluye un grupo variable de entidades clínicas en las que *la diana fundamental de un agente infeccioso y/o proceso inflamatorio es el miocardio*. Es importante diferenciar este tipo de trastornos de otros, como la CPI, en los que el proceso inflamatorio es consecuencia de otra lesión miocárdica.

PATOGENIA

En EE. UU., las **infecciones víricas** son la causa más frecuente de miocarditis, y la mayor parte de los casos se deben a los virus coxsackie A y B y a otros enterovirus. Otros patógenos menos frecuentes son citomegalovirus (CMV), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la gripe, entre otros. Los agentes responsables se pueden identificar mediante las huellas de ácidos nucleicos en los tejidos infectados o mediante estudios serológicos, que muestran un aumento de los títulos de anticuerpos. Aunque algunos virus pueden causar daño directo por citólisis, en la mayor parte de los casos se produce una lesión secundaria a una respuesta inmunitaria frente a las células infectadas por el virus; este mecanismo es análogo al que determina las lesiones provocadas por los linfocitos T específicos frente al virus en los hepatocitos infectados por el virus de la hepatitis (v. capítulo 15). En algunos casos, los virus activan una reacción contra proteínas con reactividad cruzada, como la cadena pesada de la miosina.

Las **causas infecciosas no víricas de la miocarditis** comprenden todo el espectro del mundo de los microbios. El protozoo *Trypanosoma cruzi* es el germen responsable de la enfermedad de Chagas. Aunque es poco frecuente en el hemisferio norte, esta entidad llega a afectar a la mitad de la población en áreas endémicas de América del Sur, y en la inmensa mayoría de los casos existe afectación del miocardio. Aproximadamente el 10% de los pacientes fallecen durante un ataque agudo, mientras que el resto pueden entrar en una fase

crónica de mecanismo inmunitario con desarrollo de signos progresivos de ICC y arritmia 10-20 años más tarde. *Toxoplasma gondii* (cuyo vector más frecuente es el gato doméstico) es otra causa posible de miocarditis, sobre todo en sujetos inmunodeprimidos. La triquinosis es la enfermedad por helmintos que se asocia a lesiones cardíacas más frecuente.

Se produce una miocarditis aproximadamente en el 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme, un trastorno sistémico ocasionado por la espiroqueta bacteriana *Borrelia burgdorferi* (v. capítulo 8). La miocarditis de Lyme se manifiesta principalmente como un trastorno autolimitado del sistema de conducción, que, con frecuencia, obliga a colocar un marcapasos temporal.

Entre las **causas no infecciosas de miocarditis** destacan las lesiones asociadas a enfermedades sistémicas de origen inmunitario, como el lupus eritematoso sistémico o la polimiositis. Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos (**miocarditis por hipersensibilidad**) pueden aparecer tras la exposición a una amplia gama de sustancias; estas reacciones suelen ser benignas y solo en casos infrecuentes son el origen de una ICC o conducen a una muerte súbita.

MORFOLOGÍA

En la miocarditis aguda, el corazón puede ser normal o estar dilatado; en estadios avanzados, el miocardio suele aparecer

ablandado y muestra un aspecto moteado con áreas hemorrágicas y pálidas. Es posible identificar trombos murales.

El estudio microscópico de una miocarditis activa se caracteriza por edema, infiltrados inflamatorios intersticiales y lesión del miocardiocito (fig. 10-29). La imagen más frecuente es un infiltrado linfocítico difuso (fig. 10-29, A), aunque con frecuencia el componente inflamatorio es parcheado y tal vez no sea posible identificarlo en la biopsia endomiocárdica. Si el paciente sobrevive a la fase aguda de la miocarditis, las lesiones pueden resolverse sin que queden secuelas importantes o bien cicatrizar con una fibrosis progresiva.

En la **miocarditis por hipersensibilidad**, los infiltrados intersticiales y perivasculares están constituidos por linfocitos, macrófagos y una elevada proporción de eosinófilos (fig. 10-29, B). La **miocarditis de células gigantes** es una entidad característica desde un punto de vista morfológico y en ella se reconocen infiltrados de células inflamatorias con células gigantes multinucleadas (formadas por la fusión de los macrófagos). La miocarditis de células gigantes posiblemente sea el extremo agresivo del espectro de la miocarditis linfocitaria y existe necrosis, al menos focal —y con frecuencia extensa— (fig. 10-29, C). Esta variante se asocia a mal pronóstico.

La **miocarditis de Chagas** se caracteriza por la parasitación de aisladas miofibrillas por tripanosomas, acompañadas de un infiltrado inflamatorio con neutrófilos, linfocitos, macrófagos y algunos eosinófilos ocasionales (fig. 10-29, D).

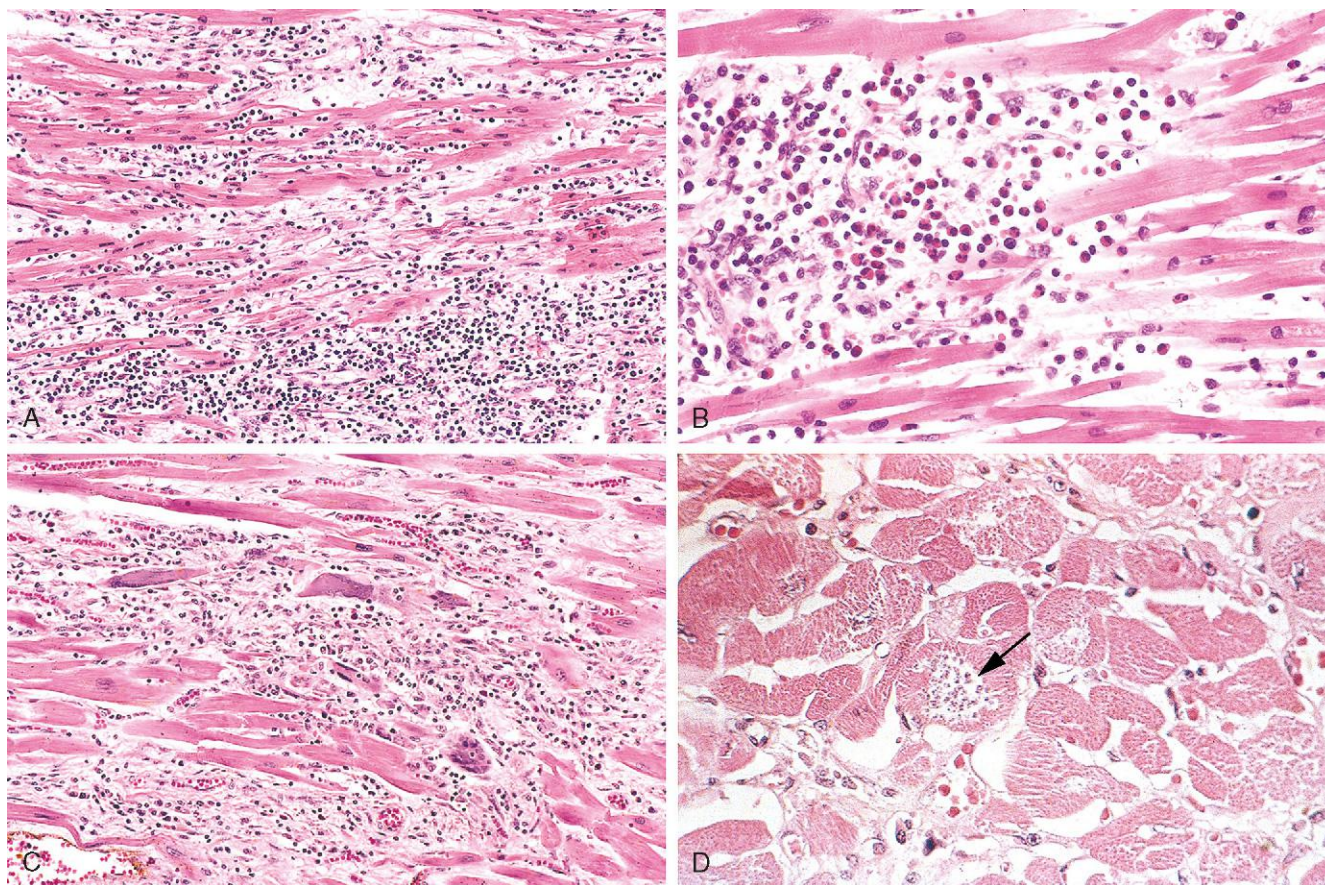


Figura 10-29 Miocarditis. **A.** Miocarditis linfocitaria, con edema y lesiones asociadas en los miocardiocitos. **B.** Miocarditis por hipersensibilidad, caracterizada por infiltrados inflamatorios perivasculares ricos en eosinófilos. **C.** Miocarditis de células gigantes, con infiltrados de linfocitos y macrófagos, extenso daño en los miocardiocitos y células gigantes multinucleadas. **D.** Miocarditis de la enfermedad de Chagas. Se observa una miofibrilla distendida por tripanosomas (flecha), además de inflamación mononuclear y necrosis de las fibrillas.

Características clínicas

El espectro clínico de la miocarditis es amplio. En un extremo, la enfermedad puede ser asintomática y el paciente se recupera sin secuelas, mientras que, en el otro, algunos pacientes desarrollan de forma abrupta una insuficiencia cardíaca o arritmias, que, en ocasiones, culminan en muerte súbita. Entre estos dos extremos se describen múltiples grados de afectación con distintos signos y síntomas, como fatiga, disnea, palpitaciones, dolor y fiebre. Las características clínicas de la miocarditis pueden recordar a un IAM. En ocasiones, se produce una progresión clínica de miocarditis a MCD.

RESUMEN

Miocardiópatías

- La miocardiopatía es una enfermedad intrínseca del músculo cardíaco, que puede tener causas específicas o ser idiopática.
- Las tres categorías fisiopatológicas generales de esta entidad son la dilatada (que representa el 90% de los casos), la hipertrofica y la restrictiva (menos frecuente).
- La MCD determina una disfunción sistólica (contráctil). Entre las causas destacan la miocarditis, la exposición a tóxicos (p. ej., alcohol) y el embarazo. En el 20-50% de los casos la causa son mutaciones que afectan a las proteínas del citoesqueleto.
- La MCH determina una disfunción diastólica (relajación). Prácticamente todos los casos se deben a mutaciones autosómicas dominantes en las proteínas que constituyen el aparato contráctil, sobre todo en la cadena pesada de la β -miosina.
- La miocardiopatía restrictiva se asocia a un miocardio rígido que no se distiende y se puede deber a depósitos (p. ej., amiloide), a un aumento de la fibrosis intersticial (p. ej., secundario a radioterapia) o a la presencia de cicatrices endomiocárdicas.
- La miocarditis es una lesión del miocardio secundaria a infiltrados inflamatorios en el contexto de infecciones o reacciones inmunitarias. En EE. UU., los patógenos más frecuentes son los virus coxsackie A y B. Desde un punto de vista clínico, la miocarditis puede ser asintomática, ocasionar insuficiencia cardíaca aguda o evolucionar a una MCD.

ENFERMEDAD PERICÁRDICA

Entre los trastornos pericárdicos se encuentran derrames y cuadros inflamatorios, que, en ocasiones, provocan una constricción fibrosa. La enfermedad pericárdica aislada es poco frecuente, y las lesiones del pericardio se suelen asociar a un proceso patológico en otro lugar del corazón o en las estructuras adyacentes o ser secundarias a un trastorno sistémico.

Pericarditis

La *pericarditis primaria* es poco frecuente. Se suele deber a una infección vírica (típicamente cursa con una miocarditis), aunque también puede guardar relación con bacterias, hongos o parásitos. En la mayoría de los casos, la pericarditis es secundaria a un IAM, a cirugía cardíaca, a radioterapia mediastínica o a procesos que afectan a otras estructuras torácicas (p. ej., neumonía o pleuritis). La *uremia* es el trastorno sistémico que con más frecuencia se asocia a pericarditis. Otras causas secundarias menos habituales son la fiebre reumática, el lupus eritematoso

sistémico y los tumores malignos metastásicos. La pericarditis puede: 1) ocasionar complicaciones hemodinámicas inmediatas cuando provoca un derrame amplio (con el consiguiente *taponamiento* cardíaco) (v. más adelante); 2) resolverse sin secuelas importantes, o 3) evolucionar a un proceso fibrosante crónico.

MORFOLOGÍA

En los pacientes con una **pericarditis vírica aguda o uremia**, el exudado suele ser **fibrinoso**, lo que provoca un aspecto irregular y ondulado de la superficie del pericardio (la denominada pericarditis «en pan y mantequilla»). En la **pericarditis bacteriana aguda**, el exudado es **fibrinopurulento** (supurativo), a menudo con áreas de pus franco (fig. 10-30); en la pericarditis tuberculosa pueden identificarse focos de necrosis caseosa. La pericarditis asociada a tumores malignos se suele relacionar con un exudado fibrinoso exuberante y un derrame hemático; macroscópicamente, las metástasis pueden identificarse como excrescencias irregulares o no ser reconocibles, como sucede en la leucemia. La mayor parte de los casos de pericarditis fibrinosa y fibrinopurulenta aguda se resuelven sin que queden secuelas. Sin embargo, cuando existe una supuración o una necrosis caseosa extensas, la curación se puede asociar a fibrosis (**pericarditis crónica**).

La **pericarditis crónica** puede cursar con delicadas adherencias o con cicatrices densas fibróticas, que obliteran el espacio pericárdico. En los casos extremos, el corazón queda atrapado por completo en una fibrosis densa, lo que le impide la expansión normal durante la diástole —y provoca el cuadro conocido como **pericarditis constrictiva**—.

Características clínicas

Clásicamente, la pericarditis se manifiesta como un dolor torácico atípico (sin relación con el esfuerzo y que empeora en decúbito) y un llamativo roce de fricción. Cuando se acumula



Figura 10-30 Pericarditis aguda supurativa (purulenta, exudativa), secundaria a la extensión de una neumonía.

abundante cantidad de líquido, la pericarditis aguda puede originar un *taponamiento* cardíaco, de forma que se reduce el gasto cardíaco y aparece el consiguiente shock. La pericarditis obstructiva crónica determina una combinación de distensión venosa del lado derecho y bajo gasto cardíaco, con un cuadro clínico similar al de la miocardiopatía restrictiva.

Derrames pericárdicos

En condiciones normales, el saco pericárdico contiene como máximo 30-50 ml de líquido seroso claro. Los derrames serosos y/o fibrinosos que superan este volumen se suelen asociar a inflamación del pericardio. Otros tipos de derrames pericárdicos y sus causas son:

- *Seroso*: insuficiencia cardíaca congestiva, hipoalbuminemia de cualquier origen
- *Serosanguinolento*: traumatismo torácico cerrado, tumor maligno, rotura de IM o disección aórtica
- *Quiloso*: obstrucción de los vasos linfáticos mediastínicos

Las consecuencias de la acumulación pericárdica dependen del volumen de líquido y de la capacidad de distensión del pericardio parietal, que depende, principalmente, de la rapidez con la que se acumula el derrame. Por tanto, cuando el derrame se acumula lentamente —incluso aunque llegue a 1.000 ml—, se puede tolerar bien. Por el contrario, una colección de tan solo 250 ml, pero que se acumula con rapidez (p. ej., rotura de un IM o disección de aorta), puede limitar el llenado diastólico del corazón de tal forma que ocasione un taponamiento cardíaco mortal.

TUMORES CARDÍACOS

Metástasis

Las metástasis son el tumor maligno cardíaco más frecuente; las metástasis cardíacas se encuentran en el 5% de los pacientes fallecidos por cáncer. Aunque cualquier proceso maligno puede causar una afectación cardíaca secundaria, algunos tumores muestran una mayor predilección por ocasionar metástasis cardíacas. En orden descendente de frecuencia, destacan el cáncer de pulmón, el linfoma, el cáncer de mama, la leucemia, el melanoma, el hepatocarcinoma y el cáncer de colon.

Neoplasias primarias

Los tumores cardíacos primarios son infrecuentes; además, la mayoría de ellos son (por suerte) benignos. Los cinco tumores más frecuentes no tienen capacidad maligna y representan el 80-90% de todos los tumores primarios cardíacos. En orden descendente de frecuencia, se destacan los mixomas, los fibromas, los lipomas, los fibroelastomas papilares y los rabdomiomas. Los angiosarcomas son el tumor *maligno* primario cardíaco más frecuente. Solo se describen brevemente los mixomas y los rabdomiomas.

Los *mixomas* son los tumores primarios más frecuentes en el corazón adulto (fig. 10-31). Aproximadamente el 90% de los casos se localizan en la aurícula, el 80% de ellos en la izquierda.

Los *rabdomiomas* son los tumores primarios cardíacos más comunes en lactantes y niños: con frecuencia se descubren por una obstrucción valvular o del tracto de salida. Los rabdomiomas cardíacos son más frecuentes en los pacientes con una esclerosis tuberosa asociada a mutaciones de los genes supresores de tumores *TSC1* o *TSC2*; la pérdida de la actividad de estos dos genes permite el sobrecrecimiento de los

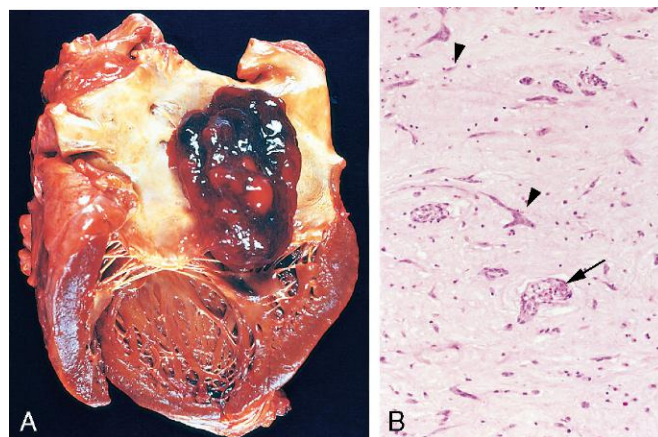


Figura 10-31 Mixoma auricular. **A.** Una lesión pediculada grande se origina en la región de la fosa oval y se extiende hasta el orificio de la válvula mitral. **B.** Abundante matriz amorfa extracelular que contiene células aisladas del mixoma multinucleadas (puntas de flecha) en distintos grupos, incluidas formaciones vasculares anómalas (flecha).

miocardiocitos. Dado que habitualmente regresan de forma espontánea, los rabdomiomas son considerados hamartomas más que auténticas neoplasias. Igual que otros tumores que afectan a niños muy pequeños (p. ej., neuroblastomas), es frecuente que los rabdomiomas regresen espontáneamente por motivos desconocidos.

MORFOLOGÍA

Los mixomas casi siempre son tumores solitarios, que, clásicamente, aparecen en la región de la fosa oval (tabique interauricular). Pueden ser masas pediculadas o sésiles, pequeñas (menos de 1 cm de diámetro) o masivas (hasta 10 cm) (fig. 10-31, A), y muy frecuentemente cursan como lesiones vellosas blandas translúcidas de aspecto gelatinoso. Las variantes pediculadas suelen tener suficiente movilidad como para deslizarse hacia la válvula mitral o tricúspide durante la sístole, con lo que provocan una obstrucción intermitente o crean un efecto de «bola loca» que causa lesiones en las valvas de la válvula.

Histológicamente, los mixomas están constituidos por células de mixoma estrelladas, con frecuencia multinucleadas (típicamente, con núcleos hiper cromáticos), que se mezclan con células con diferenciación endotelial, muscular lisa y/o fibroblástica (pueden existir también células indiferenciadas); todos estos tipos celulares surgen por diferenciación de las células tumorales mesenquimatosas pluripotenciales. Las células están inmersas en una abundante sustancia fundamental de mucopolisacáridos ácidos (fig. 10-31, B). Es frecuente que se produzcan una hemorragia, un trombo mal organizado y una inflamación mononuclear.

Los rabdomiomas son masas de color blanquecino-grisáceo que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro y que protruyen en las cavidades ventriculares. El estudio histológico revela una población mixta de células; las más características corresponden a elementos celulares grandes, redondeados o poligonales, que contienen numerosas vacuolas cargadas de glucógeno separadas por hebras de citoplasma que van desde la membrana plasmática hasta el núcleo central y que se denominan células en araña.

Características clínicas

Las principales manifestaciones clínicas se deben a una obstrucción valvular por efecto de «bola dentro de la válvula», a la embolización o a un síndrome con signos y síntomas generales, como fiebre y malestar. Este síndrome se debe a la elaboración por parte del tumor de la citocina interleucina 6, un importante mediador en la respuesta de fase aguda. La ecocardiografía es la técnica diagnóstica de elección, y la extirpación quirúrgica consigue la curación de forma casi universal.

Otros tumores cardíacos

- Los *lipomas* son masas localizadas y poco encapsuladas de tejido adiposo; pueden ser asintomáticas, generar una obstrucción por mecanismo valvular (al igual que los mixomas) o causar arritmias.
- Los *fibroelastomas papilares* suelen ser lesiones identificadas de forma incidental, aunque es posible que se produzca su embolización. En general, se localizan en las válvulas, donde forman cúmulos definidos (de hasta 1 cm de diámetro) de proyecciones digitiformes que, macroscópicamente, recuerdan a anémonas de mar. El estudio histológico muestra un tejido conjuntivo mixoide con abundante matriz de mucopolisacáridos y fibras elásticas laminadas, todas rodeadas por endotelio.
- Los *angiosarcomas cardíacos* y otros sarcomas no se diferencian clínica ni morfológicamente de sus equivalentes de otras localizaciones, motivo por el que aquí no se describen más detalladamente.

TRASPLANTE CARDÍACO

Aunque la implantación de dispositivos de soporte ventricular permanentes se emplea cada vez más como opción terapéutica en la cardiopatía terminal, el trasplante cardíaco sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes que presentan una insuficiencia cardíaca no tratable. Sin trasplante, la insuficiencia cardíaca terminal sometida a tratamiento médico se asocia a una mortalidad al año del 50% y menos del 10% de los pacientes sobreviven 5 años. Cada año se realizan en todo el mundo unos 3.000 trasplantes cardíacos, sobre todo por MCD y MCH. A pesar de ello, las necesidades superan con mucho el número de órganos disponibles, de ahí que fallezcan *más* pacientes cuando se encuentran en lista de espera para someterse a un trasplante (se estima que unos 50.000 al año) que después del mismo.

Además de las relativas a la oferta y a la demanda, las principales complicaciones del trasplante cardíaco son el rechazo agudo del corazón y la arteriopatía del aloinjerto (fig. 10-32). La inmunodepresión necesaria para la supervivencia del aloinjerto también aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y de algunas neoplasias malignas (p. ej., linfoma asociado al virus de Epstein-Barr).

- Clínicamente, el *rechazo* se sospecha cuando el paciente desarrolla fiebre, reducción de la fracción de eyección cardíaca, arritmia no explicada o edema y engrosamiento de la pared ventricular en la ecocardiografía. Se diagnostica con una biopsia endomiocárdica del corazón trasplantado. El rechazo se caracteriza por inflamación linfocitaria intersticial, asociada a lesiones de los miocardiocitos (fig. 10-32, A) y un patrón histológico similar al de la miocarditis vírica (v. fig. 10-29, A). En ambos casos, la destrucción mediada por linfocitos T y la producción local de citocinas comprometen la función cardíaca. Cada vez se reconoce más que las lesiones mediadas por anticuerpos constituyen un importante mecanismo implicado en el rechazo del

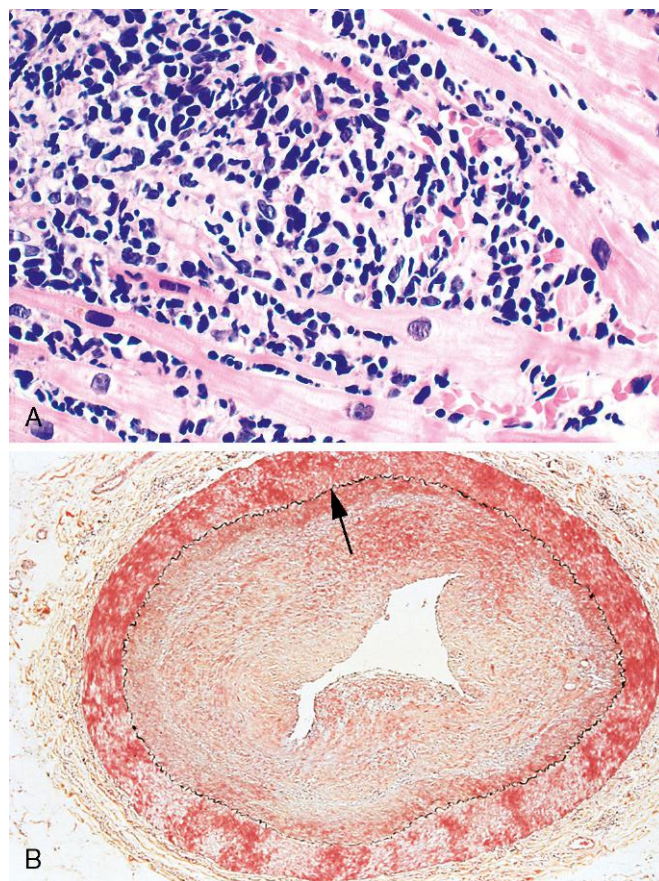


Figura 10-32 Rechazo de los aloinjertos cardíacos. **A.** Rechazo agudo del aloinjerto cardíaco, que se caracteriza por un infiltrado linfocítico asociado a lesiones en los miocardiocitos cardíacos. Obsérvese la similitud entre el rechazo y la miocarditis vírica (v. fig. 10-29, A). **B.** Arteriopatía del aloinjerto, con un marcado engrosamiento concéntrico de la íntima, que ocasiona una estenosis crítica. La lámina elástica interna (flecha) y la media aparecen intactas (tinción pentacrómica de Movat).

(B, reproducido con autorización a partir de Salomon RN, Hughes CC, Schoen FJ, et al: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol* 138:791, 1991.)

aloinjerto. Cuando las lesiones del miocardio no son extensas, es posible revertir el «episodio de rechazo» aumentando el tratamiento inmunodepresor. El rechazo avanzado puede resultar irreversible y mortal.

- La *arteriopatía del aloinjerto* es la limitación a largo plazo más importante en el trasplante cardíaco. Se trata de una proliferación de la íntima tardía, progresiva y que causa una estenosis difusa de las arterias coronarias (fig. 10-32, B), lo que produce una lesión isquémica. A los 5 años del trasplante, el 50% de los pacientes habrán desarrollado una arteriopatía importante, y a los 10 años, prácticamente todos. La patogenia de este trastorno se relaciona con respuestas inmunológicas que inducen la producción local de factores de crecimiento, que a su vez favorecen el reclutamiento y la proliferación de las células musculares lisas de la íntima con síntesis de MEC. La arteriopatía del aloinjerto es un problema especialmente complejo, porque puede ocasionar un IM silente (los receptores de trasplantes tienen corazones desnervados y no sufren angina), ICC progresiva o muerte súbita.

A pesar de estos problemas, el pronóstico de los trasplantados cardíacos en general es bueno y la supervivencia llega al 80% al año y supera el 60% a los 5 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. *Clin Res Cardiol* 100:383, 2011. [Excelente revisión sobre este trastorno y sus causas genéticas.]
- Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME: Carcinoid heart disease. *Circulation* 116:2860, 2007. [Buena revisión de la fisiopatología, del diagnóstico y del tratamiento de este trastorno.]
- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults. *N Engl J Med* 342:256, 2000, 334. [Brillante revisión en dos partes de las malformaciones cardíacas congénitas; a pesar del año de publicación, sigue siendo un resumen útil y muy accesible sobre los distintos trastornos.]
- Cannon RO 3rd: Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2:88, 2005. [Gran revisión sobre los mecanismos y los abordajes terapéuticos para limitar las lesiones por perfusión tras un IM.]
- Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 32:2109, 2011. [Descripción actualizada y bien organizada sobre los trastornos conocidos de los canales iónicos que producen muerte súbita cardíaca.]
- Cooper LT Jr: Myocarditis. *N Engl J Med* 360:1526, 2009. [Brillante revisión sobre la etiología, la patogenia y las características clínicas.]
- Guilherme L, Köhler KF, Kalil J: Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. *Adv Clin Chem* 53:31, 2011. [Comentario docente bien redactado sobre los mecanismos patógenos relacionados con la cardiopatía reumática.]
- Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE: Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 12:5, 2006. [Buen resumen de orientación clínica sobre los avances acerca de los microorganismos, del diagnóstico y de los tratamientos de la endocarditis infecciosa.]
- Huang JB, Liu YL, Sun PW, et al: Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc Pathol* 19:e183, 2010. [Revisión exhaustiva sobre los genes y las vías relacionados con las cardiopatías congénitas.]
- Li C, Xu S, Gotlieb AI: The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. *Cardiovasc Pathol* 20:183, 2011. [Brillante revisión sobre los conceptos anatomopatológicos en la patología valvular.]
- Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111:3481, 2005. [Revisión bien redactada sobre las vías y las implicaciones diagnósticas y terapéuticas de la aterosclerosis coronaria.]
- MacGrogan D, Nus M, de la Pompa JL: Notch signaling in cardiac development and disease. *Curr Top Dev Biol* 92:333, 2010. [Revisión docente sobre el papel de Notch en el desarrollo del corazón.]
- Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009. [Revisión exhaustiva sobre la arteriopatía del aloinjerto, con descripción de modelos animales, mecanismos patógenos, diagnóstico clínico y tratamiento.]
- New SE, Aikawa E: Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ Res* 108:1381, 2011. [Buena revisión sobre los mecanismos responsables de la calcificación degenerativa sobre las válvulas y los vasos.]
- Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al: Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 87:406, 2010. [Buena revisión sobre los mecanismos y las posibles intervenciones terapéuticas para las lesiones por isquemia-reperfusión y para el reacondicionamiento isquémico para limitar el tamaño del infarto.]
- Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, Garry DJ: Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. *Circulation* 123:1771, 2011. [Resumen bien redactado sobre los retos y la situación actual de los conocimientos relacionados con los tratamientos con células madre de las cardiopatías.]
- Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 108:743, 2011. [Revisión bien redactada y autorizada sobre la genética y la fisiopatología de la miocardiopatía hipertrófica elaborada por uno de los grupos más importantes del mundo.]
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 12:767, 2010. [Artículo de revisión y toma de posiciones clave.]
- Watkins H, Houman A, Redwood C: Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 364:1643, 2011. [Excelente revisión sobre las bases moleculares de las miocardiopatías.]
- Wu JC, Child JS: Common congenital heart disorders in adults. *Curr Probl Cardiol* 29:641, 2004. [Introducción muy exhaustiva a las malformaciones cardíacas congénitas en la población adulta, a menudo como consecuencia de la mejora de los tratamientos pediátricos.]
- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,, 9th ed. Philadelphia, Saunders, 2011. [Texto destacado y autorizado con excelentes secciones sobre insuficiencia cardíaca y enfermedad cardiovascular aterosclerótica.]

Sistemas hematopoyético y linfático

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

TRASTORNOS ERITROCÍTICOS 408

- Anemia por pérdida de sangre: hemorragia 409
- Anemias hemolíticas 409
- Esferocitosis hereditaria 410
- Drepanocitosis 411
- Talasemia 413
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 416
- Hemoglobinuria paroxística nocturna 417
- Anemias hemolíticas inmunitarias 417
- Anemias hemolíticas como consecuencia de un traumatismo mecánico de los eritrocitos 418
- Paludismo 418
- Anemias por reducción de la eritropoyesis 419
- Anemia ferropénica 420
- Anemia de la enfermedad crónica 421

- Anemias megaloblásticas 422
- Anemia aplásica 424
- Anemia mieloptísica 424
- Policitemia 425

TRASTORNOS LEUCOCÍTICOS 425

- Trastornos no neoplásicos de los leucocitos 425
- Leucopenia 425
- Leucocitosis reactiva 426
- Linfadenitis reactiva 427

Proliferaciones neoplásicas de los leucocitos 428

- Neoplasias linfoides 429
- Neoplasias mieloides 444
- Neoplasias histiocíticas 449

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS 449

- Coagulación intravascular diseminada 450

Trombocitopenia 452

- Púrpura trombocitopénica inmunitaria 452
- Trombocitopenia inducida por heparina 453
- Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico 453

Trastornos de la coagulación 454

- Deficiencias del complejo factor VIII-factor de von Willebrand 454

TRASTORNOS QUE AFECTAN AL BAZO Y AL TIMO 456

- Esplenomegalia 456
- Trastornos del timo 456
- Hiperplasia tímica 457
- Timoma 457

Los sistemas hematopoyético y linfático resultan afectados en una amplia variedad de enfermedades. Estos trastornos pueden clasificarse en función de si afectan principalmente a los eritrocitos, a los leucocitos o al sistema hemostático, que comprende las plaquetas y los factores de coagulación. Los *trastornos eritrocíticos* más frecuentes son los que provocan *anemia*, un estado de deficiencia de eritrocitos. Por el contrario, los *trastornos leucocíticos* se asocian especialmente a una proliferación excesiva como consecuencia de una transformación maligna. Los trastornos de la hemostasia pueden dar lugar a *diátesis hemorrágicas* (trastornos hemorrágicos). Por último, la esplenomegalia, un rasgo característico de muchas enfermedades, se comenta al final del capítulo, al igual que los tumores del timo.

Aunque esas divisiones son útiles, en realidad, la producción, la función y la destrucción de eritrocitos, leucocitos y componentes del sistema de la hemostasia son procesos estrechamente relacionados y los trastornos patógenos que afectan principalmente a un tipo celular o a un componente del sistema a menudo provocan alteraciones en los demás. Por ejemplo, en determinadas situaciones, los linfocitos B elaboran autoanticuerpos frente a componentes de la membrana eritrocítica. Los eritrocitos opsonizados son reconocidos y destruidos por

los fagocitos en el bazo, que aumenta de tamaño. La mayor destrucción de eritrocitos causa anemia, que, a su vez, provoca una hiperplasia compensadora de los progenitores eritrocíticos en la médula ósea.

Otros niveles de interrelación y complejidad derivan de la naturaleza del sistema hematolinfoide, anatómicamente disperso, y de la capacidad de los leucocitos normales o malignos de «transitar» entre varios compartimentos. En consecuencia, un paciente que ha sido diagnosticado de un linfoma mediante una biopsia de un ganglio linfático también puede presentar linfocitos neoplásicos en su médula ósea y en su sangre. Las células linfoides malignas de la médula pueden suprimir la hematopoyesis y, por tanto, dar lugar a recuentos sanguíneos bajos (citopenias). La siembra ulterior de las células tumorales hacia el hígado y el bazo puede provocar organomegalia, de manera que una única anomalía subyacente puede ocasionar diversas manifestaciones sistémicas en trastornos hematolinfoides tanto benignos como malignos. Teniendo en cuenta esta complejidad, utilizaremos la clasificación de trastornos hematolinfoides que ha consagrado el tiempo, basada en la afectación predominante de eritrocitos, leucocitos y sistema de la hemostasia.

TRASTORNOS ERITROCÍTICOS

Los trastornos eritrocíticos pueden provocar anemia o, con menor frecuencia, policitemia (un aumento de los eritrocitos que también se conoce como eritrocitosis). La *anemia* se define como la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, consecuencia, habitualmente, del descenso de la masa eritrocítica a niveles por debajo de los normales.

La anemia puede ser resultado de hemorragias, del aumento de la destrucción de los eritrocitos o de una disminución de su producción. Esos mecanismos sirven de base para clasificar las anemias (tabla 11-1). En algunas entidades se produce una cierta superposición, por ejemplo en la talasemia, en la que la disminución de la producción de los eritrocitos y su destrucción precoz dan lugar a la anemia. Con la excepción de las anemias causadas por

Tabla 11-1 Clasificación de la anemia en función del mecanismo subyacente

Pérdida de sangre

Aguda: traumatismos

Crónica: lesiones del tubo digestivo, trastornos ginecológicos

Aumento de la destrucción (anemias hemolíticas)

Anomalías intrínsecas (intracorporales)

Hereditaria

Anomalías de la membrana

Proteínas del esqueleto de la membrana: esferocitosis, eliptocitosis

Lípidos de la membrana: abetalipoproteinemia

Deficiencias de enzimas

Enzimas de la derivación de la hexosa monofosfato: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, glutatión sintetasa

Enzimas glucolíticas: piruvato cinasa, hexocinasa

Trastornos de la síntesis de la hemoglobina

Síntesis de globina con anomalías estructurales (hemoglobinopatías): drepanocitosis, hemoglobinas inestables

Síntesis de globina deficiente: síndromes de talasemia

Adquirida

Defectos de la membrana: hemoglobinuria paroxística nocturna

Anomalías extrínsecas (extracorporales)

Mediada por anticuerpos

Isohemaglutininas: reacciones a la transfusión, hiporesia inmunitaria (enfermedad Rh del recién nacido)

Autoanticuerpos: idiopática (primaria), medicamentosa, lupus eritematoso sistémico

Traumatismo mecánico de los eritrocitos

Anemias hemolíticas microangiopáticas: púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada

Válvulas cardíacas defectuosas

Infecciones: paludismo

Deterioro de la producción de eritrocitos

Alteración de la proliferación y la diferenciación de células madre: anemia aplásica, aplasia eritrocítica pura

Alteración de la proliferación y la maduración de los eritroblastos

Síntesis defectuosa de ADN: deficiencia o deterioro de la utilización de la vitamina B₁₂ y el ácido fólico (anemias megaloblásticas)

Anemia de la insuficiencia renal (deficiencia de eritropoyetina)

Anemia de la enfermedad crónica (fijación del hierro, deficiencia relativa de eritropoyetina)

Anemia de trastornos endocrinos

Síntesis defectuosa de hemoglobina

Síntesis defectuosa del hemo: deficiencia de hierro, anemias sideroblásticas

Síntesis defectuosa de globina: talasemias

Sustitución medular: neoplasias malignas hematopoyéticas primarias (leucemia aguda, síndromes mielodisplásicos)

Infiltración medular (anemia mielopática): neoplasias malignas metastásicas, enfermedad granulomatosa

la insuficiencia renal crónica o la inflamación crónica (que se describen más adelante), el descenso de la presión de oxígeno en los tejidos que acompaña a la anemia desencadena un aumento de la producción del factor de crecimiento eritropoyetina desde las células especializadas en el riñón. A su vez, este aumento provoca la hiperplasia compensadora de los precursores eritroides en la médula ósea, así como, en las anemias graves, la aparición de hematopoyesis extramedular en los órganos hematopoyéticos secundarios (hígado, bazo y ganglios linfáticos). La respuesta compensadora puede incrementar la producción de eritrocitos en personas nutridas adecuadamente que tienen anemia como consecuencia de un trastorno hemorrágico agudo o del aumento de la destrucción de los eritrocitos (hemólisis) entre cinco y ocho veces. El incremento de la producción medular puede sospecharse por el aumento de los eritrocitos de nueva formación (reticulocitos) en la sangre periférica. Por el contrario, las anemias causadas por el descenso de la producción de eritrocitos (anemias arregenerativas) se asocian a cifras de reticulocitos por debajo de las normales (reticulocitopenia).

Las anemias también se pueden clasificar en función de la morfología del eritrocito, que, a menudo, indica una causa en particular. Las características específicas que aportan pistas sobre la etiología son el tamaño, el color y la forma de los eritrocitos. Estas características se valoran subjetivamente mediante inspección visual en los frotis de sangre periférica y también se expresan cuantitativamente a través de los siguientes índices:

- *Volumen corpuscular medio* (VCM): volumen medio por eritrocito, expresado en femtolitros (micras cúbicas)
- *Hemoglobina corpuscular media* (HCM): masa media de hemoglobina por eritrocito, expresada en picogramos
- *Concentración de hemoglobina corpuscular media* (CHCM): concentración media de hemoglobina en un volumen dado de concentrado de eritrocitos, expresada en gramos por decilitro
- *Amplitud de la distribución eritrocítica* (RDW): coeficiente de variación del volumen eritrocítico

Los índices eritrocíticos se miden directamente o se calculan automáticamente utilizando equipos especializados en el laboratorio clínico. Con esos mismos instrumentos también se determina la cifra de reticulocitos, una medición simple que permite distinguir entre las anemias hemolíticas y las arregenerativas. Los intervalos de referencia de esas pruebas para los adultos se resumen en la tabla 11-2. Dependiendo del diagnóstico diferencial, se podrán realizar otros análisis para evaluar la anemia, como son: 1) los *índices de hierro* (hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro en suero, saturación de transferrina y concentraciones de ferritina séricas), para distinguir entre anemias causadas por la deficiencia de hierro, por la enfermedad crónica y por las talasemias; 2) *concentraciones plasmáticas de bilirrubina no conjugada, haptoglobina y lactato deshidrogenasa*, que son anómalas en las anemias hemolíticas; 3) *concentraciones de folato y vitamina B₁₂ en suero y eritrocitos*, que son bajas en las anemias megaloblásticas; 4) *electroforesis de hemoglobina*, que se usa para detectar hemoglobinas anómalas, y 5) la *prueba de Coombs*, que se utiliza para detectar anticuerpos o complemento en los eritrocitos en los casos sospechosos de anemia hemolítica inmunitaria. En la anemia aislada, las pruebas realizadas en sangre periférica suelen ser suficientes para establecer la causa. Por el contrario, es mucho más probable detectar la asociación con una aplasia o un infiltrado medulares cuando la anemia se presenta junto a trombocitopenia y/o granulocitopenia. En esos casos, la exploración medular está justificada.

Como comentaremos más adelante, las consecuencias clínicas de la anemia están determinadas por su gravedad, por la rapidez de su inicio y por el mecanismo patógeno subyacente. Si

Tabla 11-2 Intervalos de referencia de los valores de eritrocitos en adultos*

	Unidades	Hombres	Mujeres
Hemoglobina (Hb)	g/dl	13,2-16,7	11,9-15
Hematócrito (Hct)	%	38-48	35-44
Cifra de eritrocitos	$\times 10^6/\mu\text{l}$	4,2-5,6	3,8-5
Cifra de reticulocitos	%	0,5-1,5	0,5-1,5
Volumen corpuscular medio (VCM)	fl	81-97	81-97
Hb corpuscular media (HCM)	pg	28-34	28-34
Concentración de Hb corpuscular media (CHCM)	g/dl	33-35	33-35
Amplitud de la distribución eritrocítica (RDW)		11,5-14,8	

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Al interpretar un análisis, se deben utilizar siempre los intervalos de referencia del laboratorio que proporciona el resultado.

el inicio es lento, el defecto de la capacidad de transporte de O_2 es compensado, en parte, por adaptaciones como el aumento del volumen plasmático, el gasto cardíaco, la frecuencia respiratoria y las concentraciones eritrocíticas de 2,3-difosfoglicerato, una vía glucolítica intermedia que potencia la liberación de O_2 desde la hemoglobina. Todos esos cambios mitigan los efectos de la anemia leve o moderada en personas sanas, pero no son tan eficaces en las que tienen problemas con la función pulmonar o cardíaca. La *palidez*, el *cansancio* y la *labilidad* suelen estar presentes en todas las formas de anemia. Las causadas por la destrucción prematura de los eritrocitos (*anemias hemolíticas*) se asocian a *hiperbilirrubinemia*, *ictericia* y *litiasis biliar pigmentada*, todas ellas relacionadas con el metabolismo de la hemoglobina. Las anemias que se deben a una *hematopoyesis ineficaz* (por muerte prematura de los progenitores eritroides en la médula ósea) se asocian al incremento desproporcionado de la absorción de hierro desde el intestino, lo que puede dar lugar, a su vez, a una sobrecarga de hierro (*hemocromatosis secundaria*), con el consiguiente daño de los órganos endocrinos y del corazón. Sin tratamiento, las *anemias congénitas graves*, como la β -talasemia mayor, dan lugar, inevitablemente, a *retraso del crecimiento*, *anomalías óseas* y *caquexia*.

RESUMEN

Patología de las anemias

Causas

- Pérdida de sangre (hemorragia)
- Aumento de la destrucción de eritrocitos (hemólisis)
- Descenso de la producción de eritrocitos

Morfología

- Microcítica (deficiencia de hierro, talasemia)
- Macroscítica (deficiencia de folato o vitamina B_{12})
- Normocítica, aunque con formas anómalas (esferocitosis hereditaria o drepanocitosis)

Manifestaciones clínicas

- **Agudas:** disnea, insuficiencia orgánica o shock
- **Crónicas**
 - Palidez, cansancio o labilidad
 - Con hemólisis: ictericia y litiasis biliar
 - Con eritropoyesis ineficaz: sobrecarga de hierro, insuficiencia cardíaca e insuficiencia endocrina
 - Si es grave y congénita: retraso del crecimiento, deformaciones óseas como consecuencia de la hiperplasia medular reactiva

ANEMIA POR PÉRDIDA DE SANGRE: HEMORRAGIA

Cuando la pérdida aguda de sangre supera el 20% de la volemia, la amenaza más inmediata es el shock hipovolémico y no la anemia. Si el paciente sobrevive, la hemodilución comienza con prontitud y alcanza su efecto completo en 2-3 días, y solo entonces se demuestra la pérdida de eritrocitos en toda su magnitud. La *anemia es normocítica y normocrómica*. La recuperación de una anemia por pérdida de sangre se acelera con el aumento compensador de las concentraciones de eritropoyetina, que estimula el aumento de la producción de eritrocitos y la reticulocitosis en los siguientes 5-7 días.

En la pérdida de sangre crónica, las reservas de hierro van agotándose gradualmente. El hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina y para la eritropoyesis, y su deficiencia conduce a una anemia crónica por producción insuficiente. La anemia ferropénica también puede presentarse en otras situaciones clínicas, que se describen más adelante junto a otras anemias causadas por el descenso de la producción de los eritrocitos.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Los eritrocitos normales viven aproximadamente 120 días. Las anemias causadas por la destrucción acelerada de los eritrocitos se denominan *anemias hemolíticas*. Esa destrucción puede deberse a defectos intrínsecos (intracorpúsculares), que, por lo general, son hereditarios, o extrínsecos (extracorpúsculares), que suelen ser adquiridos. En la *tabla 11-1* se presentan diversos ejemplos de cada uno de ellos.

Todas las anemias hemolíticas no complicadas comparten una serie de características, como son: 1) el acortamiento de la vida de los eritrocitos; 2) el incremento compensador de la eritropoyesis, y 3) la retención de los productos de la degradación de los eritrocitos (incluido el hierro) en el cuerpo. Al ser muy eficiente el reciclado del hierro que se recupera, la regeneración de los eritrocitos casi mantiene el ritmo de la hemólisis. Por eso, *las anemias hemolíticas se asocian a hiperplasia eritroide en la médula y a aumento del número de reticulocitos en sangre periférica*. En las anemias graves hemolíticas, la hematopoyesis extramedular puede aparecer en el hígado, en el bazo y en los ganglios linfáticos.

La destrucción de los eritrocitos puede tener lugar dentro del compartimento vascular (*hemólisis intravascular*) o de los macrófagos tisulares (*hemólisis extravascular*). La primera puede ser consecuencia de las fuerzas mecánicas (p. ej., turbulencia creada por una válvula cardíaca defectuosa) o de agentes bioquímicos o físicos que dañan la membrana eritrocítica (p. ej., fijación del complemento, exposición a toxinas de clostridios o calor). Sea cual sea la causa, la hemólisis intravascular provoca hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosiderinuria. La conversión del hemo en bilirrubina puede dar lugar a hiperbilirrubinemia no conjugada e ictericia. Cuando la hemólisis intravascular es masiva, en ocasiones causa necrosis tubular aguda (v. capítulo 13). La *haptoglobina*, una proteína circulante que se une a la hemoglobina y la elimina del plasma en su forma libre, ha desaparecido completamente del plasma, que, también suele contener concentraciones altas de *lactato deshidrogenasa* (LDH) como consecuencia de su liberación desde los eritrocitos hemolizados.

La *hemólisis extravascular*, la forma más frecuente de destrucción de los eritrocitos, tiene lugar principalmente dentro del bazo y del hígado. Esos órganos contienen grandes cantidades de macrófagos. Son las células responsables de eliminar de la circulación los eritrocitos dañados o marcados inmunitariamente. Para que los eritrocitos atraviesen los sinusoides esplénicos, es preciso que su forma resulte alterada

en gran medida, por lo que la reducción de su capacidad de deformación, por pequeña que sea, dificulta este paso, lo que provoca secuestro esplénico y fagocitosis. Como se describe más adelante en el capítulo, la reducción de la deformabilidad es la principal causa de destrucción de los eritrocitos en varias anemias hemolíticas. La hemólisis extravascular no se asocia a hemoglobinemia y hemoglobinuria, pero a menudo produce ictericia y, si es de larga duración, la formación de litiasis biliar con bilirrubina abundante (litiasis pigmentada). La *haptoglobina* está disminuida, ya que parte de la hemoglobina escapa siempre de los macrófagos en el plasma, y las concentraciones de LDH están elevadas. En la mayoría de las hemólisis extravasculares crónicas se aprecia la hiperplasia reactiva de los fagocitos mononucleares, con la consiguiente esplenomegalia.

A continuación, revisaremos algunas de las anemias hemolíticas más frecuentes.

Esferocitosis hereditaria

Este trastorno se debe a un defecto hereditario (intrínseco) de la membrana eritrocítica que provoca la formación de esféricitos, células no deformables que son muy vulnerables a su secuestro y destrucción en el bazo. La esferocitosis hereditaria se transmite como un rasgo autosómico dominante, aunque una forma más grave de la enfermedad, la autosómica recesiva, afecta a un pequeño porcentaje de pacientes.

PATOGENIA

La esferocitosis hereditaria se debe a **anomalías del esqueleto de la membrana**, una red de proteínas situada bajo la bicapa lipídica de los eritrocitos (fig. 11-1). La proteína principal del esqueleto de la membrana es la espectrina, un heterodímero flexible que se asocia por sí solo a un extremo y que se une a los filamentos cortos de actina en el otro. Esos contactos crean una malla bidimensional que está unida a la membrana situada por encima a través de la anquirina, mediante la banda 4.2 a la proteína intrínseca de membrana, llamada banda 3, y mediante la banda 4.1 a la glucoforina.

Las mutaciones de la esferocitosis hereditaria afectan especialmente a la anquirina, a la banda 3 y a la espectrina, aunque se han descrito otras mutaciones que afectan a los demás componentes del esqueleto. **Una característica que**

comparten las mutaciones patógenas es que debilitan las interacciones verticales entre el esqueleto de la membrana y las proteínas intrínsecas de la misma. Este defecto desestabiliza, en cierta forma, la bicapa lipídica de los eritrocitos, de modo que de la membrana se liberan vesículas hacia la circulación cuando envejecen. En el proceso se pierde algo de citoplasma y, por tanto, la relación entre superficie y volumen disminuye progresivamente con el tiempo hasta que las células terminan siendo esféricas (v. fig. 11-1).

El bazo tiene una función principal en la destrucción de los esféricitos. Los eritrocitos deben someterse a grados extremos de deformación para atravesar los cordones esplénicos. La forma discoidea de los eritrocitos normales les permite una variabilidad considerable respecto a los cambios de forma. Por el contrario, los esféricitos tienen una deformabilidad limitada y quedan secuestrados en los cordones esplénicos, en los que son destruidos por la gran cantidad de macrófagos residentes. **La función crítica del bazo queda demostrada por el efecto beneficioso de la esplenectomía, después de la cual la anemia se corrige, aunque persistan el defecto de los eritrocitos y los esféricitos.**

MORFOLOGÍA

En los frotis, **los esféricitos son de color rojo oscuro y no muestran palidez central** (fig. 11-2). Su excesiva destrucción y la anemia resultante provocan la hiperplasia compensadora de los progenitores eritrocíticos en la médula ósea, con un aumento de la producción de eritrocitos marcado por la reticulocitosis. La **esplenomegalia** es más frecuente y prominente en la esferocitosis hereditaria que en cualquier otra forma de anemia hemolítica. El peso del bazo varía entre 500 y 1.000 g, y su aumento de volumen da lugar a una importante congestión de los cordones esplénicos, con incremento del número de macrófagos tisulares. Los eritrocitos fagocitados se ven en el interior de los macrófagos que recubren los sinusoides y, en particular, dentro de los cordones. La hemosiderosis sistémica prominente indica un cuadro de larga evolución. También se encuentran las demás características generales de las anemias hemolíticas, incluida la **coletitis**, que se presenta en el 40 al 50% de los pacientes con esferocitosis hereditaria.

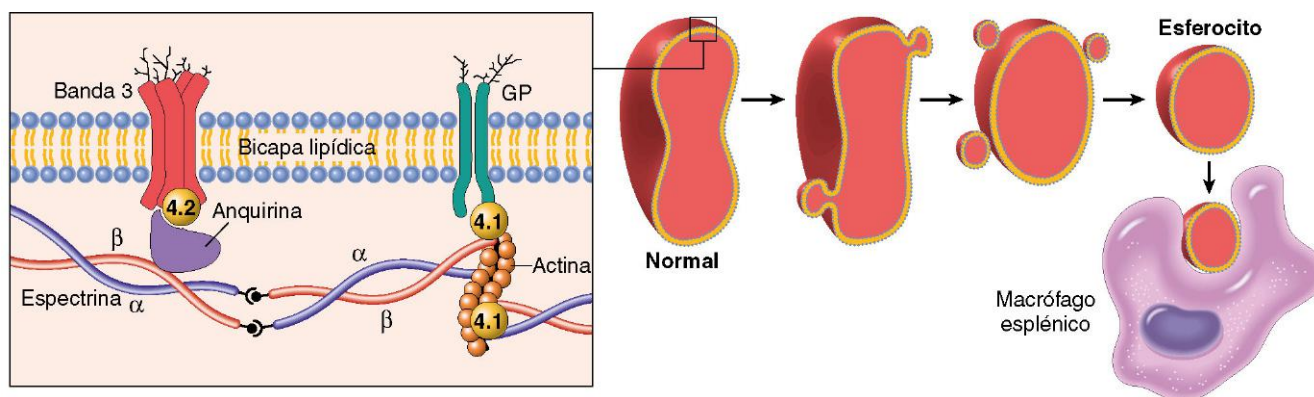


Figura 11-1 Patología de la esferocitosis hereditaria. **Imagen izquierda**, organización normal de las principales proteínas del esqueleto de la membrana eritrocítica. Las mutaciones de la α -espectrina, la β -espectrina, la anquirina, la banda 4.2 y la banda 3 que debilitan la asociación del esqueleto de la membrana con la membrana plasmática suprayacente hacen que los eritrocitos suelten vesículas de membrana y se transformen en esféricitos (**imagen derecha**). Los esféricitos no deformables quedan atrapados en los cordones esplénicos y son fagocitados por los macrófagos. GP, glucoforina.

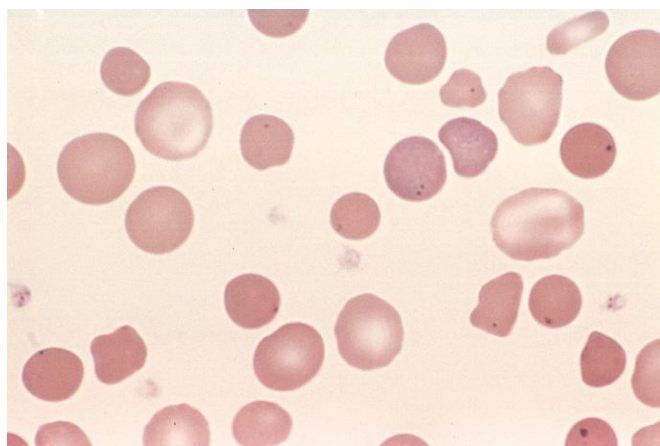


Figura 11-2 Esferocitosis hereditaria: frotis de sangre periférica. Obsérvense la anisocitosis y varios esferocitos hiperocrómicos. También hay cuerpos de Howell-Jolly (restos pequeños del núcleo) en los eritrocitos de este paciente con asplenia.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características clínicas

Las características clínicas habituales son *anemia, esplenomegalia e ictericia*. La intensidad de la anemia es muy variable, entre subclínica y grave, aunque normalmente es moderada. Debido a su forma esférica, los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria presentan una *fragilidad osmótica aumentada* cuando se introducen en soluciones salinas hipotónicas, una característica que ayuda a establecer el diagnóstico.

El curso clínico es estable, aunque puede estar salpicado de *crisis aplásicas*. Las crisis más graves se desencadenan por el parvovirus B19, que infecta y destruye los eritroblastos en la médula ósea. Como los eritrocitos de la esferocitosis hereditaria tienen una vida acortada, su falta de producción, incluso durante solo unos días, provoca un rápido empeoramiento de la anemia. Esos episodios son autolimitados, pero algunos pacientes necesitan someterse a transfusiones de sangre de soporte durante el período de aplasia eritrocítica.

No existe un tratamiento específico para la esferocitosis hereditaria. La *esplenectomía* proporciona alivio para los pacientes sintomáticos al eliminar el lugar principal donde se destruyen los eritrocitos. Los beneficios de la esplenectomía deben sopesarse frente al riesgo de aumento de la susceptibilidad a las infecciones, especialmente en niños. La esplenectomía está ganando adeptos, porque puede lograr la mejoría del cuadro sanguíneo, al mismo tiempo que mantiene la protección frente a la septicemia.

Drepanocitosis

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de trastornos hereditarios causados por mutaciones hereditarias que provocan anomalías estructurales de la hemoglobina. La drepanocitosis, el prototipo de estas hemoglobinopatías (y la más prevalente), se debe a una mutación del gen de la β -globina que crea la hemoglobina drepanocítica (HbS). Las demás hemoglobinopatías son poco frecuentes y quedan fuera del ámbito de la presente descripción.

Las hemoglobinas normales están formadas por tetrámeros compuestos por dos pares de cadenas iguales. Como media, el eritrocito normal del adulto contiene un 96% de HbA ($\alpha_2\beta_2$), un 3% de HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) y un 1% de Hb fetal (HbF, $\alpha_2\gamma_2$). La HbS se produce cuando el ácido glutámico es sustituido por valina en el sexto residuo de aminoácido en la β -globina. En los homocigotos, toda la

HbA es remplazada por HbS, mientras que en los heterocigotos solo es sustituida aproximadamente la mitad.

Incidencia

La drepanocitosis es la anemia hemolítica familiar más frecuente en el mundo. En zonas de África donde el paludismo es endémico, la frecuencia genética se acerca al 30% como consecuencia de un efecto protector, pequeño aunque significativo, de la HbS frente a la infección por *Plasmodium falciparum*. En EE. UU., aproximadamente el 8% de los sujetos de raza negra son heterocigotos para HbS y 1 de cada 600 tiene drepanocitosis.

PATOGENIA

Al perder el oxígeno, las moléculas de HbS forman polímeros largos mediante contactos intermoleculares, entre los que se encuentran el residuo anómalo de valina en la posición 6. Esos polímeros distorsionan el eritrocito, que adopta una forma alargada en semiluna u hoz (fig. 11-3). La deformación drepanocítica de los eritrocitos es reversible inicialmente cuando se reoxigenan, pero la distorsión de la membrana que se produce en cada episodio drepanocítico provoca la entrada de calcio, que, a su vez, determina una pérdida de potasio y agua, así como un daño del esqueleto de la membrana. Con el tiempo, este daño acumulativo crea la **deformación drepanocítica irreversible de los eritrocitos**, que son hemolizados con rapidez.

Son muchas las variables que influyen en la deformación drepanocítica de los eritrocitos *in vivo*. Los tres factores más importantes son:

- **La presencia de hemoglobinas distintas de HbS.** En los heterocigotos, aproximadamente el 40% de la Hb es HbS, y el resto, HbA, que interactúa solo débilmente con la HbS desoxigenada. Como la presencia de HbA retrasa mucho la polimerización de la HbS, los eritrocitos de los heterocigotos tienen poca tendencia a formar drepanocitos *in vivo*. Se dice que estas personas tienen un **rasgo drepanocítico**. La HbC, otra β -globina mutante, tiene un residuo de lisina en lugar de un residuo normal de ácido glutámico en la posición 6. El 2,3% de los estadounidenses de raza negra son portadores heterocigotos de HbC y, por tanto, 1 de cada 1.250 recién nacidos son heterocigotos compuestos para HbC y HbS. Como la HbC tiene una mayor tendencia a formar agregados con la HbS que con la HbA, los heterocigotos compuestos HbS/HbC presentan un trastorno drepanocítico sintomático que se denomina **enfermedad HbSC**. La HbF interactúa débilmente con la HbS, por lo que en los recién nacidos con drepanocitosis la enfermedad no se manifiesta hasta que la HbF llega a las concentraciones del adulto, normalmente en torno a los 5-6 meses de edad.
- **La concentración intracelular de HbS.** Como la polimerización de la HbS desoxigenada depende en gran parte de la concentración, la deshidratación del eritrocito, que aumenta la concentración de Hb, facilita la deformación drepanocítica. Por el contrario, la coexistencia de una α -talasemia (descrita más adelante), que disminuye la concentración de Hb, reduce la deformación drepanocítica. La concentración relativamente baja de HbS también contribuye a la ausencia de drepanocitos en los heterocigotos con rasgo drepanocítico.
- **El tiempo de tránsito de los eritrocitos a través de la microvasculatura.** Los tiempos de tránsito normales de los eritrocitos a través de los capilares son demasiado breves como para que se produzca una polimerización

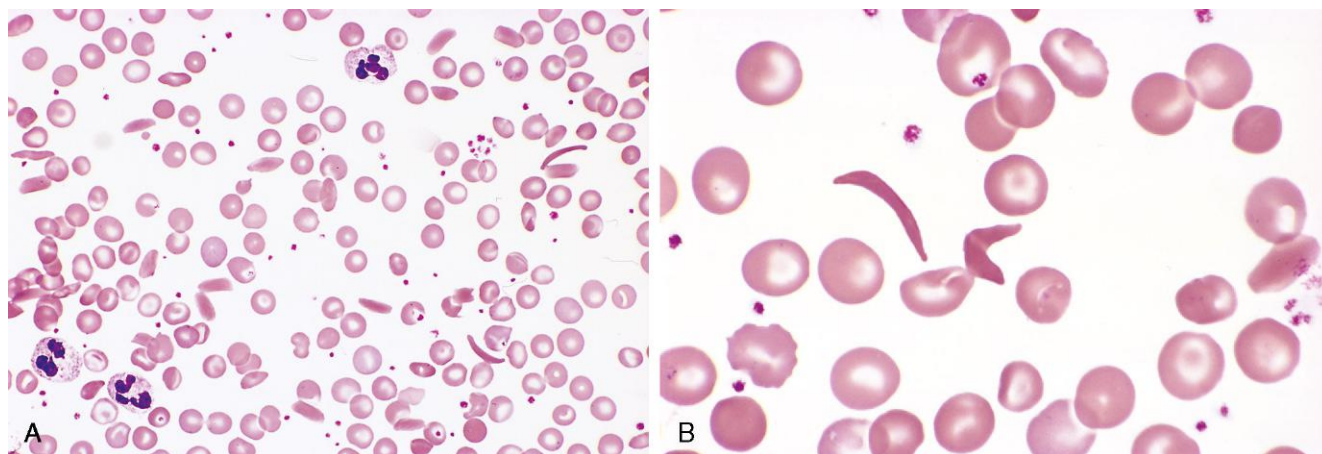


Figura 11-3 Drepanocitosis: frotis de sangre periférica. **A.** La imagen de pequeño aumento muestra drepanocitos, anisocitosis, poiquilocitosis y dianocitos. **B.** A mayor aumento, en el centro de la imagen se aprecia una célula irreversiblemente falciforme.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

significativa de la HbS desoxigenada. Por tanto, la deformación drepanocítica en los lechos microvasculares se limita a aquellas áreas del cuerpo en el que el flujo es lento: la situación habitual en el bazo y la médula ósea, dos tejidos afectados notablemente por la drepanocitosis. La deformación drepanocítica también puede ser desencadenada en otros lechos microvasculares por factores adquiridos que retrasan el paso de los eritrocitos. Como se ha comentado antes, la inflamación frena el flujo de sangre al aumentar la adhesión de los leucocitos y de los eritrocitos al endotelio e inducir el exudado de líquido a través de las extravasaciones de los vasos. Además, los drepanocitos muestran una tendencia mayor que los eritrocitos normales a adherirse a las células endoteliales, aparentemente porque las crisis repetidas de deformación drepanocítica provocan daños en la membrana que hacen que se vuelvan «pegajosos». Esos factores se unen para prolongar los tiempos de tránsito de los drepanocitos, con lo que aumenta la probabilidad de que la deformación drepanocítica tenga trascendencia clínica.

La deformación drepanocítica de los eritrocitos tiene dos consecuencias principales (fig. 11-4). En primer lugar, el daño de la membrana eritrocítica y la deshidratación causada por los episodios de deformación drepanocítica producen una **anemia hemolítica crónica**. La vida media de los eritrocitos en la drepanocitosis es de solo 20 días (la sexta parte de lo normal). En segundo lugar, la deformación drepanocítica del eritrocito causa **obstrucciones microvasculares** diseminadas, que provocan daño isquémico de los tejidos y crisis de dolor. La oclusión vascular no se correlaciona con el número de células irreversiblemente drepanocíticas y, por tanto, parece ser consecuencia de factores como la infección, la inflamación, la deshidratación y la acidosis, que potencian la deformación drepanocítica de las células reversiblemente drepanocíticas.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones anatómicas de la drepanocitosis se deben: 1) a la anemia hemolítica crónica grave; 2) al aumento de la degradación del hemo a bilirrubina, y 3) a las obstrucciones microvasculares, que provocan isquemia e infartos tisulares. En el frotis de sangre periférica son evidentes los eritrocitos alargados, fusiformes o en forma de barca, irreversiblemente

drepanocíticos (v. fig. 11-3). Tanto la anemia como la estasis vascular dan lugar a los cambios grasos inducidos por la hipoxia en el corazón, en el hígado y en los túbulos renales. La hiperplasia compensadora de los progenitores eritroides es distinguible en la médula; de hecho, la proliferación celular medular a menudo causa resorción ósea y formación secundaria de hueso nuevo, lo que hace que los huesos malares sean prominentes y conduce a cambios en la bóveda craneal que confieren el aspecto en «corte de pelo a cepillo» en las radiografías. Puede aparecer hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo.

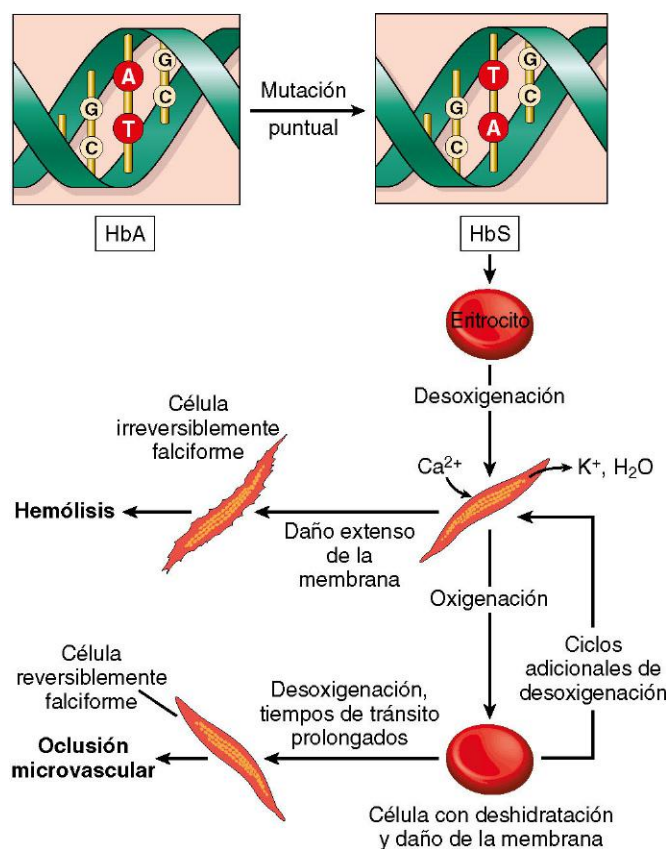


Figura 11-4 Fisiopatología de la drepanocitosis.

En los niños, se aprecia una **esplenomegalia** moderada (el peso del bazo puede llegar a los 500 g) debido a la congestión de la pulpa roja, consecuencia del atrapamiento de los eritrocitos drepanocíticos. No obstante, la eritroestasia esplénica crónica produce daño hipóxico e infartos, que, a lo largo del tiempo, reducen el bazo a un resto de tejido atrofico inútil. Este proceso, denominado **autoesplenectomía**, se completa en la edad adulta.

La congestión vascular, la trombosis y el infarto afectan a todos los órganos, como huesos, hígado, riñón, retina, encéfalo, pulmón y piel. La médula ósea es particularmente propensa a la isquemia, debido a su flujo sanguíneo tan lento y a la elevada tasa metabólica. El priapismo, otro problema frecuente, puede provocar fibrosis peniana y disfunción eréctil. Al igual que sucede en otras anemias hemolíticas, es frecuente encontrar **hemosiderosis** y **litiasis biliar**.

Curso clínico

En general, la drepanocitosis homocigótica es asintomática hasta los 6 meses de edad, cuando se completa el cambio de HbF a HbS. La anemia es moderada o grave y la mayoría de los pacientes tienen un hematócrito de entre el 18 y el 30% (intervalo normal: 36-48%). La hemólisis crónica se asocia a hiperbilirrubinemia y reticulocitosis compensadora. Desde su inicio, la enfermedad sigue un curso inexorable, con numerosas crisis bruscas. Las más graves de ellas son las de tipo *vasooclusivo* o *con dolor*. Las primeras pueden afectar a muchas localizaciones, pero son más frecuentes en la médula ósea, donde a menudo evolucionan hasta el infarto.

Una complicación temida es el *síndrome torácico agudo*, que puede desencadenarse por infecciones pulmonares o embolias grasas desde la médula infartada. El flujo sanguíneo del pulmón isquémico inflamado se vuelve más lento, «parecido al del bazo», lo que provoca la deformación drepanocítica dentro de los lechos pulmonares con hipoxemia, que, a su vez, agrava la disfunción pulmonar subyacente, creando así un círculo vicioso de empeoramiento pulmonar e hipoxemia sistémica con deformación drepanocítica y oclusión vascular. Otra complicación importante es el *accidente cerebrovascular*, que, en ocasiones, se produce en el entorno de un síndrome torácico agudo. Aunque prácticamente todos los órganos pueden resultar afectados por una lesión isquémica, *el síndrome torácico agudo y el accidente cerebrovascular son las dos causas principales de muerte de causa isquémica*.

Un segundo tipo de afección, la *crisis aplásica*, se debe a la reducción brusca de la producción de eritrocitos. Al igual que en la esferocitosis hereditaria, suele ser desencadenada por la infección de los eritroblastos por el parvovirus B19. Aunque se trata de una dolencia grave, es autolimitada.

Además de estas crisis, los pacientes con drepanocitosis son propensos a presentar *infecciones*. Tanto los niños como los adultos con drepanocitosis tienen asplenia funcional, lo que los hace susceptibles a sufrir infecciones causadas por bacterias encapsuladas, por ejemplo por neumococos. En los adultos, la base de este «hipoesplenismo» es el autoinfarto. En la primera infancia, en una fase de aumento de tamaño del bazo, la congestión causada por los eritrocitos drepanocíticos atrapados interfiere, aparentemente, en el secuestro y en la muerte de las bacterias. Por tanto, incluso los niños con bazos aumentados de tamaño tienen riesgo de desarrollar una septicemia mortal. Los pacientes con drepanocitosis también están predispuestos a presentar una osteomielitis por *Salmonella*, debido posiblemente, en parte, a defectos adquiridos de la función de complemento que aún no se conocen con detalle.

En el frotis de sangre periférica de rutina realizado a sujetos homocigóticos con drepanocitosis se ven eritrocitos irreversi-

blemente drepanocíticos, mientras que en los casos con rasgo drepanocítico se puede inducir la deformación drepanocítica *in vitro* exponiendo las células a una hipoxia intensa. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de la HbS mediante electroforesis. El diagnóstico prenatal de la drepanocitosis puede realizarse analizando el ADN fetal obtenido mediante amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas.

La evolución clínica es muy variable. Como consecuencia de las mejoras introducidas en el tratamiento sintomático, cada vez son más los pacientes que sobreviven hasta la edad adulta y tienen descendencia. De particular importancia es el tratamiento profiláctico con penicilina para prevenir las infecciones neumocócicas. Aproximadamente el 50% de los pacientes sobreviven más allá de los 40 años. Por el contrario, la presencia del rasgo drepanocítico causa síntomas en casos aislados, y solo en circunstancias extremas, como un ejercicio intenso a grandes alturas.

El pilar del tratamiento es la hidroxiurea, un inhibidor «suave» de la síntesis de ADN. La hidroxiurea reduce las crisis de dolor y mejora la anemia al causar varios efectos beneficiosos intracorpóreos y extracorpóreos, como son: 1) el incremento de las concentraciones de HbF en los eritrocitos; 2) un efecto antiinflamatorio, debido a la inhibición de la producción de leucocitos; 3) el aumento del tamaño de los eritrocitos, que reduce la concentración de hemoglobina corpuscular media, y 4) su metabolismo a NO, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Asimismo, se han obtenido resultados alentadores con el trasplante alogénico de médula ósea, que podría ser curativo.

Talasemia

Las talasemias son trastornos hereditarios causados por mutaciones que disminuyen la síntesis de las cadenas de α -globina o β -globina. En consecuencia, se aprecia la deficiencia de Hb y otras modificaciones en los eritrocitos debidas al exceso relativo de la cadena de globina no afectada. Las mutaciones que provocan talasemia son frecuentes en poblaciones de algunas regiones del Mediterráneo, África y Asia en las que el paludismo es endémico. Al igual que sucede con la HbS, se ha propuesto que las mutaciones de la globina que tienen lugar en la talasemia son protectoras frente al paludismo causado por *Plasmodium falciparum*.

PATOGENIA

En las talasemias, enfermedades que son autosómicas codominantes, podemos encontrar diversas mutaciones en las cadenas de α -globina y β -globina. Como se ha descrito antes, la hemoglobina del adulto o HbA es un tetrámero compuesto por dos cadenas α y dos β . Las cadenas α están codificadas por dos genes de α -globina, que se encuentran en tándem en el cromosoma 11, mientras que las cadenas β están codificadas por un único gen de β -globina, localizado en el cromosoma 16. Las características clínicas son muy variadas, en función de la combinación concreta de alelos mutados que herede el paciente (tabla 11-3), como se describe a continuación.

β -talasemia

Las mutaciones asociadas a la β -talasemia se encuadran en dos categorías: 1) β^0 , en la que no se producen cadenas de β -globina, y 2) β^+ , en las que la síntesis de β -globina está reducida (pero aún es detectable). La secuenciación de los genes de la β -talasemia ha demostrado la existencia de más de 100 mutaciones causantes diferentes, consistentes, en su mayoría, en cambios de una sola base. Las personas que heredan un alelo

Tabla 11-3 Clasificación clínica y genética de las talasemias

Síndrome clínico	Genotipo	Características clínicas	Genética molecular
β-talasemias			
β -talasemia mayor	β -talasemia homocigótica (β^0/β^0 , β^+/ β^+ , β^0/β^+)	Anemia grave, necesita transfusiones de sangre periódicas	Principalmente mutaciones puntuales que provoquen defectos en la transcripción, corte y empalme o traducción del ARNm de la β -globina
β -talasemia intermedia	Variable (β^0/β^+ , β^+/ β^+ , β^0/β , β^+/β)	Anemia grave, pero no se necesitan transfusiones de sangre periódicas	
β -talasemia menor	β -talasemia heterocigótica (β^0/β , β^+/β)	Asintomática con anemia leve o ausente, se ven anomalías eritrocíticas	
α-talasemias			
Portador silente	$-\alpha$, α/α	Asintomática, sin anomalías eritrocíticas	Principalmente, deleciones genéticas
Rasgo de α -talasemia	$-\alpha$, α/α (asiáticos) $-\alpha$, $-\alpha$ (negros africanos, asiáticos)	Asintomática, como la β -talasemia menor	
Enfermedad de HbH	$-\alpha$, $-\alpha$	Grave, se parece a la β -talasemia intermedia	
Hidropesía fetal	$-\alpha$, $-\alpha$	Mortal intraútero sin transfusiones	

ARNm, ácido ribonucleico mensajero; HgH, hemoglobina H.

anómalo tienen **β -talasemia menor** (también conocida como **rasgo de β -talasemia**), que es asintomática o que cursa con síntomas leves. La mayoría de las personas que heredan dos alelos cualesquiera β^0 y β^+ presentan **β -talasemia mayor** y, en ocasiones, las que heredan dos alelos β^+ tienen una enfermedad más leve, denominada **β -talasemia intermedia**. A diferencia de lo observado en las α -talasemias (descritas más adelante), **en las β -talasemias subyacen deleciones génicas en casos poco frecuentes** (v. tabla 11-3).

Las mutaciones responsables de la β -talasemia alteran la síntesis de la β -globina de varias formas (fig. 11-5):

- **Las mutaciones que provocan el corte y el empalme aberrante del ARN son la causa más frecuente de la β -talasemia.** Algunas de esas mutaciones alteran las uniones de corte y empalme normales del ARN, por lo que no se sintetiza ARNm maduro y la insuficiencia de la producción de β -globina es completa y da lugar a β^0 . Otras mutaciones crean nuevas uniones de corte y empalme en posiciones anómalas —dentro de un intrón, por ejemplo—. Como los lugares de corte y empalme normales están intactos, se producen cortes y empalmes normales y anómalos, y se sintetiza una pequeña cantidad de ARNm de la β -globina normal. Esos alelos se denominan β^+ .
- Algunas mutaciones se producen dentro del gen promotor de la β -globina y reducen la velocidad de transcripción genética de la β -globina. Como se sintetiza algo de β -globina normal, se trata de alelos β^+ .

- Otras mutaciones afectan a regiones de codificación del gen de la β -globina, generalmente con consecuencias graves. Por ejemplo, los cambios de algunos nucleótidos simples dan lugar a la aparición de codones de terminación («parada») que interrumpen la traducción del ARNm de la β -globina e impiden por completo la síntesis de β -globina.

Hay dos mecanismos que contribuyen a la anemia en la β -talasemia. El descenso de la síntesis de β -globina provoca la formación de HbA inadecuada y ocasiona la producción de eritrocitos mal hemoglobinizados, que son pálidos (**hipocrómicos**) y de pequeño tamaño (**microcíticos**). Más importante aún es el **desequilibrio en la síntesis de las cadenas de β -globina y α -globina**, ya que se crea un exceso de cadenas α no emparejadas que se agregan formando precipitados insolubles, los cuales se unen y dañan gravemente las membranas de los eritrocitos y de los precursores eritroides. Una proporción importante de los precursores eritroides dañados mueren por apoptosis (fig. 11-6), un fenómeno que se denomina **eritropoyesis ineficaz**, y los pocos eritrocitos que se producen tienen una vida acortada debido a la **hemólisis extravascular**. La hematopoyesis ineficaz tiene otro efecto no deseado más: se asocia al incremento inadecuado de la absorción del hierro de la dieta, que, sin intervención médica, provoca, inevitablemente, la **sobrecarga de hierro**. El aumento de la absorción del hierro se debe a concentraciones inadecuadamente bajas de hepcidina, un regulador negativo de la absorción del hierro (v. más adelante).

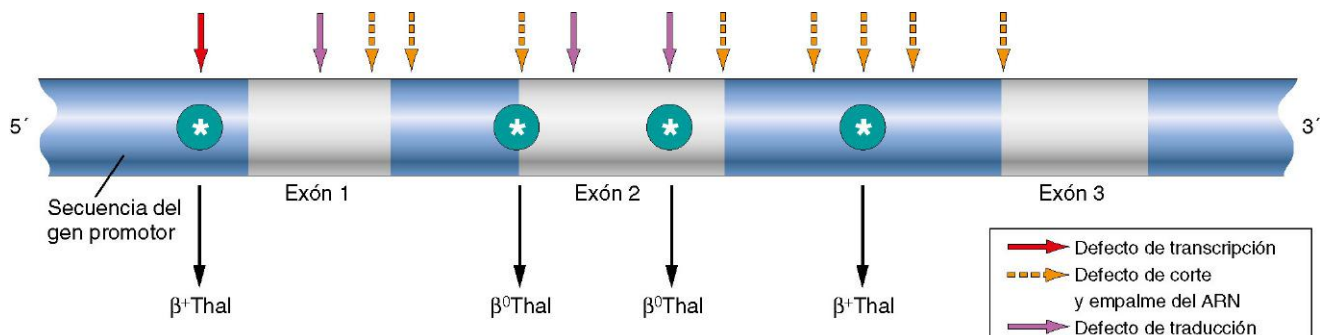


Figura 11-5 Distribución de las mutaciones del gen de la β -globina asociadas a la β -talasemia. Las flechas indican los lugares en los que se han identificado mutaciones puntuales que dan lugar a talasemia β^+ o β^0 .

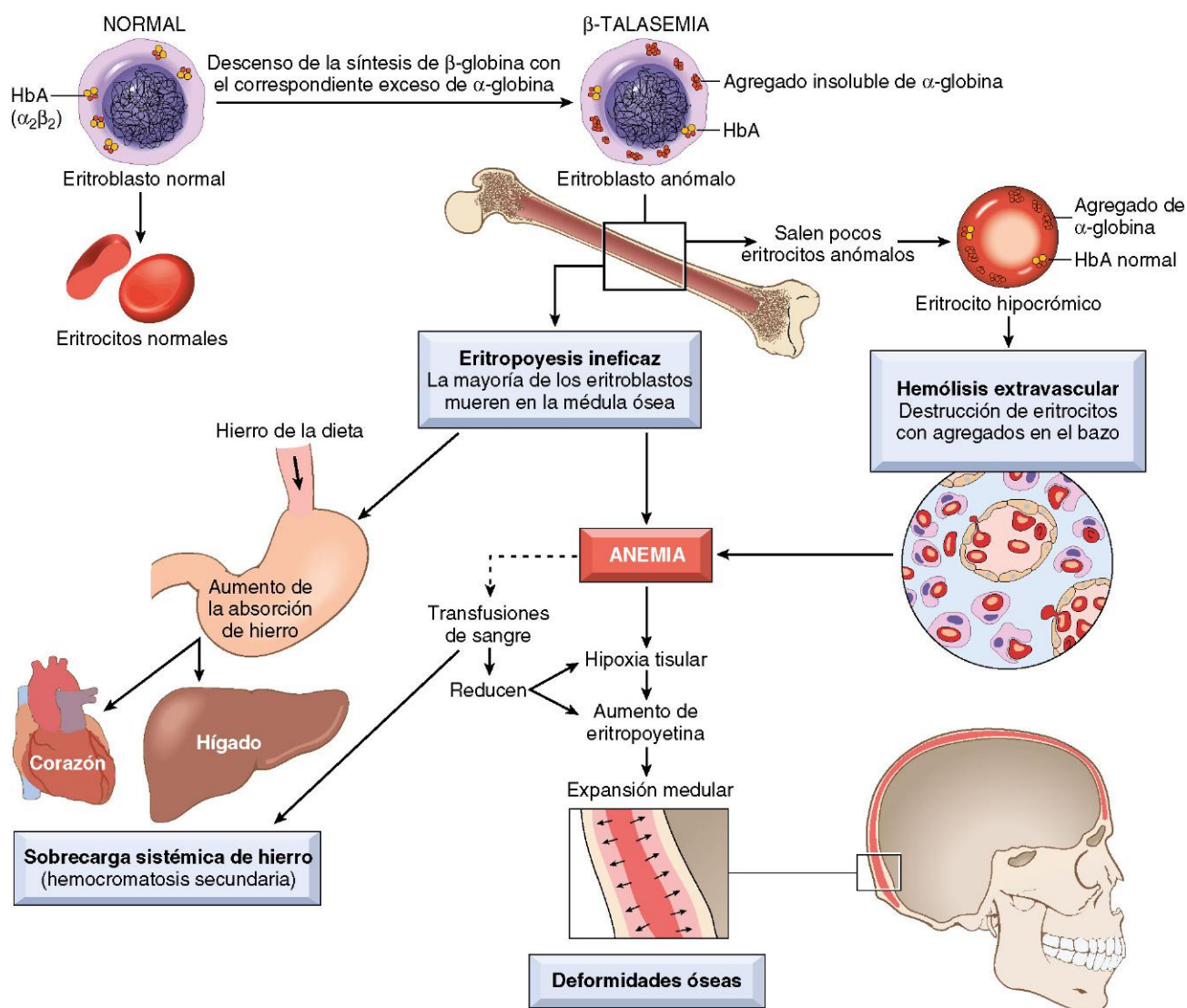


Figura 11-6 Patogenia de la β -talasemia mayor. Obsérvese que los agregados de la α -globina sobrante no son visibles en los frotis sanguíneos rutinarios. Las transfusiones de sangre se convierten en una espada de doble filo, ya que disminuyen la anemia y sus complicaciones derivadas, pero también aumentan la sobrecarga sistémica de hierro.

α -talasemia

A diferencia de la β -talasemia, la α -talasemia se debe principalmente a las **deleciones que afectan a uno o más genes de la α -globina**. La gravedad de la enfermedad es proporcional al número de genes de α -globina que se han perdido (v. tabla 11-3). Por ejemplo, la pérdida de un gen aislado de α -globina produce un estado de portador silente, mientras que la deleción de los cuatro genes de α -globina es letal intrauterinamente, ya que los eritrocitos prácticamente no tienen capacidad para liberar oxígeno. Con la pérdida de tres genes de α -globina hay un exceso relativo de β -globina o (a edades tempranas) de cadenas de γ -globina. El exceso de cadenas de β -globina y de γ -globina en los tetrámeros relativamente estables de β_4 y γ_4 , conocidos como HbH y Hb Bart, respectivamente, provoca un daño menor en la membrana que las cadenas libres de α -globina que se encuentran en la β -talasemia. Por tanto, la eritropoyesis ineficaz es menos pronunciada en la α -talasemia. Por desgracia, tanto la HbH como la Hb Bart tienen una afinidad anormalmente alta por el oxígeno y son ineficaces para liberar el oxígeno hacia los tejidos.

MORFOLOGÍA

Las características patológicas que pueden observarse dependen de la lesión molecular subyacente específica. En un extremo del espectro está la β -talasemia menor y el rasgo de α -talasemia, en los cuales las anomalías están confinadas a la sangre periférica. En el frotis, los eritrocitos se ven pequeños (microcíticos) y pálidos (hipocrómicos), pero con una forma regular. A menudo, existen **dianocitos**, células con un aumento de la relación superficie-volumen que hace que el citoplasma se aglutine en un «charco» central de color rojo oscuro. En el otro lado del espectro, en la β -talasemia mayor, el frotis de sangre periférica muestra **microcitosis**, **hipocromía**, **poiquilocitosis** (variación en el tamaño celular) y **anisocitosis** (variación en la forma de la célula) intensas. Asimismo, se observan eritrocitos nucleados (normoblastos), que reflejan el estímulo eritropoyético subyacente. La β -talasemia intermedia y la enfermedad de la HbH se asocian a hallazgos en el frotis de sangre periférica que se sitúan entre esos dos extremos.

Las variaciones anatómicas que se producen en la β -talasemia mayor son similares, aunque más intensas, a las presentes en otras anemias hemolíticas. La eritropoyesis ineficaz y la hemólisis dan lugar a una hiperplasia llamativa de los progenitores eritroides, con cierta desviación a formas precoces. La médula eritropoyética expandida puede llenar por completo el espacio intramedular del esqueleto, invadir la corteza ósea, alterar el crecimiento óseo y producir **deformaciones óseas**. La hematopoyesis extramedular y la hiperplasia de los fagocitos mononucleares provocan **esplenomegalia**, hepatomegalia y linfadenopatías prominentes. Los precursores eritropoyéticos ineficaces consumen los nutrientes, y producen retraso del crecimiento y cierto grado de **caquexia**, que recuerda a la que aparece en los pacientes oncológicos. Si no se toman las medidas pertinentes para prevenir la sobrecarga de hierro, con los años se desarrolla una **hemosiderosis** grave (v. fig. 11-6). La enfermedad de la HbH y la β -talasemia intermedia también se asocian a esplenomegalia, hiperplasia eritroide y retraso del crecimiento en relación con la anemia, pero con un cuadro menos grave que en la β -talasemia mayor.

Curso clínico

La β -talasemia menor y el rasgo de α -talasemia (causado por la delección de dos genes de α -globina) a menudo son asintomáticos. Por lo general, solo se manifiestan con una anemia microcítica e hipocrómica leve, pero la esperanza de vida es normal. La anemia ferropénica se asocia a un aspecto de los eritrocitos similar y se debe excluir mediante la analítica adecuada (descrita más adelante).

La β -talasemia mayor se manifiesta en el período posnatal, a medida que disminuye la síntesis de HbF. Los niños afectados padecen retraso del crecimiento, que comienza en la primera infancia. Se mantienen con transfusiones de sangre repetidas, con lo que mejora la anemia y se reducen las deformaciones óseas asociadas a la eritropoyesis excesiva. Solo con transfusiones es posible sobrevivir hasta los 30 años, aunque se desarrolla gradualmente una sobrecarga sistémica de hierro debido a la captación inadecuada de hierro desde el intestino y a la sobrecarga de hierro en los eritrocitos transfundidos. Si los pacientes no son tratados de forma intensiva con quelantes del hierro, inevitablemente desarrollarán una disfunción cardíaca, provocada por la *hemocromatosis secundaria* y que a menudo es mortal entre la segunda y la tercera décadas de la vida. Cuando es posible, el trasplante de médula ósea a una edad temprana es el tratamiento de elección. La enfermedad de la HbH (causada por la delección de tres genes de α -globina) y la β -talasemia intermedia no son tan graves como la β -talasemia mayor, ya que el desequilibrio de la síntesis de cadenas α -globina y β -globina no es grande y la hematopoyesis es más eficaz. La anemia es moderada y normalmente los pacientes no requieren someterse a transfusiones. En consecuencia, es raro ver la sobrecarga de hierro, tan frecuente en la β -talasemia mayor.

El diagnóstico de β -talasemia mayor se sospecha especialmente por el cuadro clínico. La *electroforesis de Hb* muestra una importante reducción o ausencia de la HbA y una elevación de las concentraciones de HbF. La concentración de HbA2 puede ser normal o estar aumentada. En los pacientes afectados por la β -talasemia intermedia se aprecian cambios parecidos, aunque menos intensos. El *diagnóstico prenatal* de β -talasemia constituye un reto, debido a la diversidad de las mutaciones causantes, aunque puede hacerse en centros especializados mediante el análisis de ADN. De hecho, la talasemia fue la primera enfermedad diagnosticada mediante pruebas basadas en el ADN, abriendo así el camino para el desarrollo del diagnóstico molecular. El diagnóstico de la β -talasemia menor se establece

mediante electroforesis de la Hb, que normalmente muestra un descenso de la concentración de HbA ($\alpha_2\beta_2$) y un aumento de la concentración de HbA2 ($\alpha_2\delta_2$). La enfermedad de la HbH puede diagnosticarse mediante la detección de los tetrámeros de β_4 en la electroforesis.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Los eritrocitos están expuestos constantemente a oxidantes tanto endógenos como exógenos, que normalmente se inactivan mediante glutatión reducido (GSH). Las anomalías que afectan a las enzimas responsables de la síntesis de GSH dejan unos eritrocitos vulnerables ante la lesión oxidativa y provocan anemias hemolíticas. Con gran diferencia, la forma más frecuente de dichas anemias es la causada por la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). El gen de la G6PD se encuentra en el cromosoma X. Se han identificado más de 400 variantes de G6PD, pero solo algunas se asocian a enfermedad. Una de las variantes más importantes es la G6PD A⁻, de la que son portadores aproximadamente el 10% de los hombres de raza negra de EE. UU. La G6PD A⁻ tiene una actividad enzimática normal, pero con una vida media disminuida. Como los eritrocitos no sintetizan proteínas, las deficiencias de la actividad enzimática y de la forma reducida del glutatión aumentan progresivamente en los eritrocitos G6PD A⁻ más antiguos. A su vez, estas alteraciones hacen que los eritrocitos más mayores sean más sensibles al estrés oxidativo.

PATOGENIA

La deficiencia de G6PD no cursa con síntomas hasta que el paciente se expone a un factor ambiental (principalmente, agentes infecciosos o fármacos) que produce oxidantes. Los fármacos implicados son antipalúdicos (p. ej., primaquina), sulfonamidas, nitrofurantoína, fenacetina, ácido acetilsalicílico (en dosis altas) y derivados de la vitamina K. Con mayor frecuencia, las **infecciones** desencadenan episodios de hemólisis, que inducen la generación de oxidantes por los fagocitos dentro de la respuesta normal del huésped. Esos oxidantes, como el peróxido de hidrógeno, normalmente son absorbidos por la GSH, que se convierte en glutatión oxidado en el proceso. Como la generación de GSH se altera en las células deficitarias de G6PD, los oxidantes son libres de «atacar» otros componentes de los eritrocitos, como las cadenas de globina, que tienen grupos sulfhidrilo, susceptibles a la oxidación. La hemoglobina oxidada se desnaturaliza y precipita, con lo que forma inclusiones intracelulares llamadas **cuerpos de Heinz**, que pueden dañar la membrana celular en una cuantía suficiente para causar hemólisis intravascular. Otras células que resultan dañadas con menos intensidad pierden su capacidad de deformación y sufren una lesión mayor cuando los fagocitos esplénicos intentan «arrancar» los cuerpos de Heinz, creando así los denominados **queratocitos** (fig. 11-7). Estas células quedan atrapadas en la recirculación hacia el bazo y son destruidas por los fagocitos (hemólisis extravascular).

Características clínicas

La hemólisis medicamentosa es un proceso agudo y de intensidad variable. Normalmente, la hemólisis se desarrolla después de un intervalo de 2-3 días. Como la G6PD está ligada al cromosoma X, los eritrocitos de los hombres afectados son uniformemente deficientes y vulnerables ante la lesión oxidativa. Por el contrario, la inactivación aleatoria de un cromosoma X en las mujeres heterocigóticas (v. capítulo 6) crea dos poblaciones

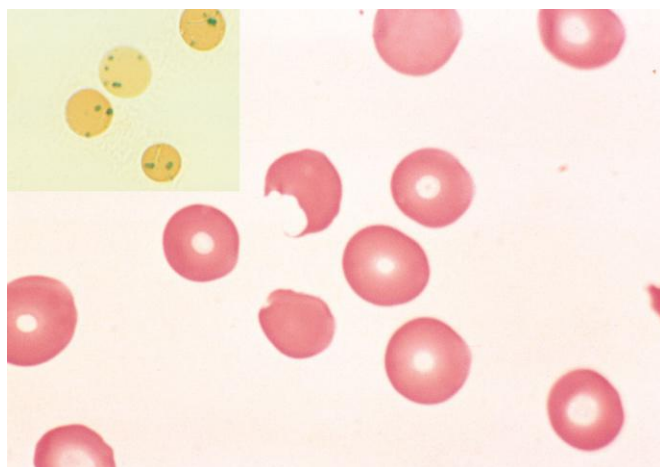


Figura 11-7 Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa después de la exposición a un agente oxidante: frotis de sangre periférica. **Recuadro**, eritrocitos con precipitados de globina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) demostrados mediante tinción supravital. A medida que los macrófagos esplénicos arrancan estas inclusiones se producen «células mordidas», como la que se aprecia en este frotis.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

de eritrocitos, una normal y otra con deficiencia de G6PD. La mayoría de las mujeres portadoras no están afectadas, excepto las que tienen una gran proporción de eritrocitos deficientes (una casualidad que se conoce como *lionización desfavorable*). En caso de la variante G6PD A⁻, se trata principalmente de los eritrocitos mayores que son susceptibles a la lisis. Como la médula compensa la anemia produciendo eritrocitos nuevos resistentes, la hemólisis va disminuyendo, incluso si la exposición al fármaco continúa. En otras variantes, como la G6PD mediterránea, que se encuentra sobre todo en Oriente Medio, la deficiencia enzimática y la hemólisis que se producen con la exposición a los oxidantes son más graves.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno infrecuente que conviene mencionar, ya que se trata de una anemia hemolítica que es consecuencia de una *mutación somática adquirida de las células madre mieloides*.

PATOGENIA

La HPN se debe a **mutaciones adquiridas en el gen PIGA**, que es necesario para la síntesis de fosfatidilinositol glucano (PIG), un anclaje de la membrana que forma parte de muchas proteínas. Sin esa «cola» del PIG, esas proteínas no se pueden expresar en la superficie celular. Entre las proteínas afectadas hay algunas que limitan la activación del complemento. En consecuencia, los precursores con deficiencia de proteína PIGA dan lugar a eritrocitos **desmesuradamente sensibles a la lisis mediada por el complemento**. Los leucocitos también son deficientes en esas proteínas protectoras, pero las células nucleadas, en general, son menos sensibles al complemento que los eritrocitos y, por tanto, estos son los responsables de la mayor parte del ataque. La hemólisis paroxística nocturna que da nombre al trastorno se produce porque la fijación del complemento se potencia por el ligero descenso del pH sanguíneo que tiene lugar durante el sueño (debido a la retención de CO₂). No obstante, la

mayoría de los pacientes presentan una forma menos llamativa, con anemia secundaria a la hemólisis crónica de bajo nivel. Otra complicación que a menudo es grave y en ocasiones mortal es la **trombosis venosa**. La etiopatogenia del estado protrombótico está también relacionada de alguna forma con la actividad del complejo de ataque de la membrana del complemento, ya que los inhibidores de este complejo (descritos a continuación) reducen en gran medida la incidencia de trombosis.

Como el gen *PIGA* está ligado al cromosoma X, las células solo tienen un único gen *PIGA* activo, cuya mutación es suficiente para dar lugar a la deficiencia de la proteína PIGA. Como todas las estirpes mieloides están afectadas en la HPN, las **mutaciones responsables deben producirse en un progenitor mielode temprano con capacidad para autorrenovarse**. Cabe destacar que muchas personas normales presentan pequeñas cantidades de células de la médula ósea portadoras de mutaciones de *PIGA* idénticas a las que causan la HPN. Se cree que la HPN clínicamente evidente aparece solo en casos poco frecuentes en los que el clon mutante *PIGA* tiene una ventaja para la supervivencia. Uno de los casos en que esto ocurre es la insuficiencia primaria de la médula ósea (anemia aplásica), que parece deberse especialmente a una destrucción o supresión de mecanismo inmunitario de las células madre en la médula ósea. Se ha propuesto que las células madre que expresan una deficiencia de la proteína PIGA escapan, de alguna forma, del ataque inmunitario y rempazan, finalmente, los elementos medulares normales. El tratamiento dirigido con un anticuerpo que inhibe el complejo de ataque a la membrana C5b-C9 reduce eficazmente tanto la hemólisis como las complicaciones trombóticas, pero también implica un alto riesgo de infecciones por *Neisseria*, incluida la septicemia meningocócica.

Anemias hemolíticas inmunitarias

Algunas personas desarrollan anticuerpos que reconocen determinantes en las membranas eritrocíticas y provocan anemia hemolítica. Esos anticuerpos pueden aparecer de forma espontánea o inducida por la presencia de agentes exógenos como fármacos o agentes químicos. Las anemias hemolíticas inmunitarias son poco frecuentes y se clasifican en función de: 1) la naturaleza del anticuerpo, y 2) la presencia de las afecciones predisponentes (resumidas en la *tabla 11-4*).

El diagnóstico de las anemias hemolíticas inmunitarias depende de la detección de anticuerpos o de complemento en los eritrocitos. Para ello, se utiliza la *prueba de antiglobulinas de Coombs directa*, en la que los eritrocitos del paciente se incuban con anticuerpos frente a inmunoglobulinas o complemento humanos. Cuando el resultado es positivo, esos anticuerpos hacen que los eritrocitos del paciente se agrupen (se aglutinen). Para identificar el objetivo del anticuerpo se utiliza la *prueba de Coombs indirecta*, que evalúa la capacidad del suero de aglutinar eritrocitos portadores de determinantes de superficie definidos.

Tabla 11-4 Clasificación de las anemias hemolíticas inmunitarias

Tipo anticuerpos calientes

Primaria (idiopática)

Secundaria: neoplasias malignas de linfocitos B (p. ej., leucemia linfocítica crónica), trastornos autoinmunitarios (p. ej., lupus eritematoso sistémico), fármacos (p. ej., α -metildopa, penicilina, quinidina)

Tipo anticuerpos fríos

Aguda: infección por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa

Crónica: idiopática, neoplasias malignas linfoides de linfocitos B (p. ej., linfoma linfoplasmocítico)

Anemias hemolíticas inmunitarias por anticuerpos calientes

Las anemias hemolíticas inmunitarias por anticuerpos calientes están causadas por anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) o, más raramente, IgA que son activos a 37°C. Más del 60% de los casos son idiopáticos (primarios), mientras que otro 25% son secundarios a una enfermedad subyacente que afecta al sistema inmunitario (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o son inducidos por fármacos. *Por lo general, la hemólisis es consecuencia de la opsonización de los eritrocitos por los autoanticuerpos*, lo que provoca la eritrofagocitosis en el bazo y en otros lugares. Por su parte, la ingestión incompleta («a bocados») por los macrófagos de los eritrocitos revestidos de anticuerpos elimina la membrana. Cuando pierden la membrana celular, los eritrocitos se transforman en *esferocitos*, que son destruidos rápidamente en el bazo (como se ha comentado antes en relación con la esferocitosis hereditaria). La gravedad clínica de las anemias hemolíticas inmunitarias es muy variable. La mayoría de los casos cursan con anemia crónica leve con esplenomegalia moderada y no necesitan tratamiento.

Los mecanismos de la hemólisis inducida por fármacos son variados y, en algunos casos, poco conocidos. Fármacos como la α -metildopa inducen autoanticuerpos frente a los componentes intrínsecos de los eritrocitos, en particular los antígenos de los grupos sanguíneos Rh. Cabe suponer que el fármaco altera de alguna forma la inmunogenia de los epítomos nativos, evitando la tolerancia de los linfocitos T (v. capítulo 4). Otros fármacos, como la penicilina, actúan como haptenos, de forma que provocan la respuesta de anticuerpos al unirse covalentemente a proteínas de la membrana eritrocítica. En ocasiones, los anticuerpos reconocen un fármaco en la circulación y forman inmunocomplejos que se depositan en las membranas eritrocíticas. En este caso, pueden fijar complemento y actuar como opsoninas. En ambos casos, pueden causar hemólisis.

Anemias hemolíticas inmunitarias por anticuerpos fríos

Las anemias hemolíticas inmunitarias por anticuerpos fríos se deben, en general, a anticuerpos IgM de baja afinidad que se unen a las membranas eritrocíticas solo a temperaturas menores de 30°C, como sucede en las partes acras (p. ej., orejas, manos y dedos de los pies) en un clima frío. Aunque la IgM ligada fija bien el complemento, los últimos pasos de la cascada de fijación del complemento son ineficientes a temperaturas menores de 37°C y la mayoría de las células unidas a IgM captan algo de C3b, pero no sufren lisis intravascular. Cuando esas células se desplazan a zonas más calientes, se libera el anticuerpo IgM, que estaba unido débilmente, pero el recubrimiento de C3b permanece. Como el C3b es una opsonina (v. capítulo 2), las células son fagocitadas por los macrófagos, principalmente en el bazo y en el hígado; por tanto, *la hemólisis es extravascular*. La unión de IgM pentavalente también provoca la formación de enlaces cruzados entre los eritrocitos, que crearán cúmulos (aglutinarán). *El espesamiento de la sangre en los capilares debido a esta aglutinación a menudo produce el fenómeno de Raynaud en las extremidades de las personas afectadas*. Las crioaglutininas también pueden aparecer de forma temporal en la fase de recuperación de una neumonía causada por especies de *Mycoplasma* o de una mononucleosis infecciosa y dar lugar a una anemia leve de poca trascendencia clínica. Las formas crónicas más importantes de anemia hemolítica por crioaglutininas se asocian a ciertas neoplasias malignas de linfocitos B o como una afección idiopática.

Anemias hemolíticas como consecuencia de un traumatismo mecánico de los eritrocitos

Las fuerzas mecánicas anómalas provocan la hemólisis eritrocítica en varias circunstancias. La *hemólisis traumática*

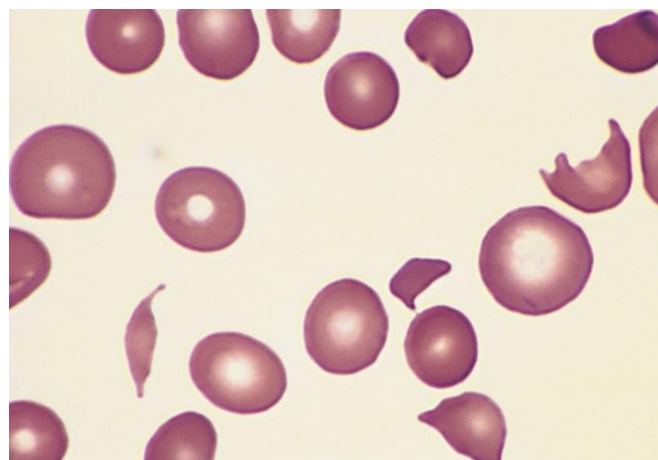


Figura 11-8 Anemia hemolítica microangiopática: frotis de sangre periférica. Esta muestra de un paciente con síndrome hemolítico urémico contiene varios eritrocitos fragmentados.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

puede producirse casualmente durante cualquier actividad que implique golpes físicos reiterados o su equivalente (p. ej., corredores de maratón, golpes de kárate, tocar los bongos), pero su trascendencia clínica es escasa. Las prótesis valvulares cardíacas defectuosas dan lugar a una hemólisis mecánica más importante (efecto batidora) al crear suficientes turbulencias en el flujo sanguíneo como para cizallar los eritrocitos. La *anemia hemolítica microangiopática* se observa en estados patológicos en los que los vasos pequeños resultan obstruidos o estenotados parcialmente por lesiones que predisponen a la producción de daños mecánicos en los eritrocitos circulantes. La más frecuente de esas afecciones es la coagulación intravascular diseminada (CID) (v. más adelante), en la que los vasos se estrechan como consecuencia del depósito intravascular de fibrina. Otras causas de anemia hemolítica microangiopática son la hipertensión maligna, el lupus eritematoso sistémico, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico urémico y el cáncer diseminado. Las alteraciones morfológicas de los eritrocitos lesionados (*esquistocitos*) son muy llamativas y bastante características; pueden observarse equinocitos, esquistocitos y fragmentos triangulares de eritrocitos (fig. 11-8). Aunque la hemólisis microangiopática no representa un problema clínico importante por sí sola, a menudo indica la existencia de una afección subyacente grave.

Paludismo

Se calcula que el paludismo afecta a 500 millones de personas, de las que mueren más de 1 millón cada año, lo que convierte a esta enfermedad en la dolencia más extendida que afecta al ser humano. El paludismo es endémico en Asia y África, pero el aumento de los desplazamientos en avión hace que en la actualidad se detecte en todo el mundo. Se debe a uno de cuatro tipos de protozoos posibles. Entre ellos, el más importante es *Plasmodium falciparum*, que causa el paludismo terciano (paludismo por *P. falciparum*), un trastorno grave con una tasa de mortalidad elevada. Las otras tres especies de *Plasmodium* que infectan al hombre (*Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*) provocan una enfermedad relativamente benigna. Todas las variantes se transmiten a través de la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* y los seres humanos son sus únicos reservorios naturales.

PATOGENIA

El ciclo vital del plasmodio es complejo. Cuando los mosquitos se alimentan de sangre humana, se introducen los esporozoítos procedentes de la saliva del mosquito y, en cuestión de minutos, infectan las células del hígado. Una vez allí, los parásitos se multiplican con rapidez para formar esquizontes que contienen miles de merozoítos. Tras un período de días a varias semanas, dependiendo de la especie de *Plasmodium*, los hepatocitos infectados liberan los merozoítos, que infectan rápidamente los eritrocitos. Los parásitos intraeritrocíticos continúan su reproducción asexual, produciendo más merozoítos, o dan lugar a **gametocitos** capaces de infectar al siguiente mosquito hambriento. Durante su reproducción asexual en los eritrocitos, cada una de las cuatro formas de paludismo evoluciona a **trofozoítos** con un aspecto distintivo, de manera que **se puede identificar la especie de paludismo que es responsable de una infección en el estudio con gota gruesa de sangre periférica teñido adecuadamente**. La fase asexual se completa cuando los trofozoítos dan lugar a nuevos merozoítos, que escapan tras lisar los eritrocitos.

Características clínicas

Las características clínicas y anatómicas distintivas del paludismo están relacionadas con los siguientes factores:

- Se liberan aspersiones de merozoítos nuevos desde los eritrocitos a intervalos de aproximadamente 48 h para *P. vivax*, *P. ovale* y *P. falciparum*, y de 72 h para *P. malariae*. Los episodios periódicos de temblor, escalofríos y fiebre coinciden con esta liberación.
- Los parásitos destruyen grandes cantidades de eritrocitos infectados, lo que provoca anemia hemolítica.
- Desde los eritrocitos rotos se libera un pigmento marrón característico del paludismo, denominado hematina, que produce cambios de coloración en el bazo, en el hígado, en los ganglios linfáticos y en la médula ósea.
- La activación de los mecanismos de defensa del huésped provoca una intensa hiperplasia de fagocitos mononucleares, con las consiguientes esplenomegalia y, en ocasiones, hepatomegalia.

El paludismo mortal por *P. falciparum* a menudo afecta al cerebro, una complicación conocida como paludismo cerebral. Normalmente, las superficies de los eritrocitos tienen cargas negativas que interaccionan poco con las células endoteliales, pero la infección con *P. falciparum* induce la aparición de unas protuberancias de carga positiva en la superficie que contienen proteínas codificadas por el parásito, las cuales se unen a las moléculas de adhesión que se expresan en el endotelio activado. Se ha propuesto que esta interacción está mediada por la participación de varias moléculas de adhesión de células endoteliales, como la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1), con el resultado del atrapamiento de los eritrocitos en las vénulas poscapilares. En una desafortunada minoría de pacientes, principalmente niños, este proceso afecta a los vasos cerebrales, con ingurgitación y oclusión. El paludismo cerebral es una entidad rápidamente progresiva que cursa con convulsiones, coma y muerte, por lo general en un plazo de días o semanas. Por desgracia, el paludismo por *P. falciparum* sigue un curso crónico que puede estar marcado en cualquier momento por una fiebre hemoglobinúrica, una complicación poco frecuente en la que, tras un desencadenante aún desconocido, se produce una hemólisis intravascular masiva con hemoglobinemia, hemoglobinuria e ictericia.

Con la quimioterapia adecuada, el pronóstico de los pacientes con la mayoría de las formas de paludismo es bueno. No obstante, el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* es cada vez más difícil debido a la aparición de cepas resistentes a fármacos.

Es muy importante establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de forma precoz, dadas las consecuencias potencialmente graves de esta enfermedad. La solución definitiva sería disponer de una vacuna eficaz, un objetivo aún difícil de alcanzar que se persigue desde hace tiempo.

RESUMEN

Anemias hemolíticas

Esferocitosis hereditaria

- Trastorno autosómico dominante causado por mutaciones que afectan al esqueleto de la membrana eritrocítica, lo que provoca la pérdida de la membrana y la conversión final de los eritrocitos a esferocitos, que son fagocitados y eliminados en el bazo
- Se manifiesta por anemia y esplenomegalia

Drepanocitosis

- Trastorno autosómico recesivo que se produce como consecuencia de una mutación de la β -globina, que hace que la hemoglobina desoxigenada se asocie a sí misma y forme polímeros largos que distorsionan el eritrocito (falciforme)
- El bloqueo de los vasos por las células drepanocíticas causa crisis de dolor e infartos tisulares, en particular en la médula ósea y el bazo
- El daño de la membrana eritrocítica causado por crisis repetidas de formación drepanocítica da lugar a una anemia hemolítica moderada o grave

Talasemias

- Trastornos autosómicos codominantes causados por mutaciones en la α - o β -globina que reducen la síntesis de hemoglobina y dan lugar a anemia microcítica e hipocrómica. En la β -talasemia, las cadenas de α -globina sin emparejar forman agregados que dañan los precursores eritrocíticos y deterioran aún más la eritropoyesis.

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)

- Trastorno ligado al cromosoma X, causado por mutaciones que desestabilizan la G6PD y hacen que los eritrocitos sean susceptibles al daño oxidativo

Anemias hemolíticas inmunitarias

- Causadas por anticuerpos frente a los componentes normales de los eritrocitos o a los antígenos modificados por los haptenos (como algunos fármacos)
- La unión del anticuerpo da lugar a la opsonización de los eritrocitos y hemólisis extravascular o (con muy poca frecuencia) a la fijación del complemento y hemólisis intravascular

Paludismo

- Parásito intracelular de los eritrocitos que provoca hemólisis crónica de intensidad variable
- El paludismo por *P. falciparum* puede ser mortal debido a que los eritrocitos infectados tienden a adherirse a los pequeños vasos del cerebro (paludismo cerebral)

ANEMIAS POR REDUCCIÓN DE LA ERITROPOYESIS

En la categoría de las anemias asociadas a una reducción de la eritropoyesis se engloban anemias que son causadas por un aporte inadecuado de nutrientes en la dieta, en particular hierro,

ácido fólico y vitamina B₁₂. Otras anemias de este tipo son las asociadas a la insuficiencia de la médula ósea (anemia aplásica), una inflamación sistémica (anemia de la enfermedad crónica) o infiltración de la médula ósea por un tumor o células inflamatorias (anemia mielopática). En esta sección se comentarán algunos ejemplos frecuentes de esta categoría de anemias.

Anemia ferropénica

En torno al 10% de las personas que viven en países industrializados y del 25 al 50% de las que habitan en países en vías de desarrollo tienen anemia. En ambos entornos, *la causa más frecuente de anemia es la deficiencia de hierro*. Los factores responsables de la deficiencia de hierro difieren en las distintas poblaciones y se comprenden mejor al explicar el metabolismo normal del hierro.

La masa corporal total normal de hierro es de 2,5 g en las mujeres y de 3,5 g en los hombres. Aproximadamente el 80% del hierro corporal funcional está presente en la hemoglobina, y el resto se distribuye entre la mioglobina y las enzimas que contienen hierro (p. ej., catalasa o citocromos). La reserva de hierro, formada por la hemosiderina y el hierro unido a ferritina en el hígado, el bazo, la médula ósea y el músculo esquelético, contiene como media el 15-20% del hierro corporal total. Como la *ferritina sérica* procede en su mayor parte de esta reserva, su concentración es una buena medición de las reservas de hierro. La *evaluación del hierro en la médula ósea* es otro marcador fiable, aunque más invasivo, de las reservas de hierro. El hierro se transporta en el plasma unido a la proteína *transferrina*. En personas normales, la transferrina está saturada en un 33% aproximadamente con hierro, lo que condiciona que las concentraciones séricas de hierro sean de 120 µg/dl en los hombres y de 100 µg/dl en las mujeres, como media. En consecuencia, la capacidad total de fijación del hierro normal es de 300-350 µg/dl.

Dada la elevada prevalencia de la deficiencia de hierro, las presiones evolutivas han dado lugar a la aparición de vías metabólicas que están fuertemente sesgadas hacia la retención del hierro. No existe una vía regulada para la excreción del hierro, que se limita a 1-2 mg/día, que se pierde a través de la liberación de células epiteliales desde la mucosa y la piel. *El*

balance del hierro se mantiene principalmente mediante la regulación de la absorción del hierro de la dieta. La dieta occidental normal contiene entre 10 y 20 mg de hierro, en su mayor parte en el hemo de carnes y aves, y el resto en forma de hierro inorgánico en los vegetales. Aproximadamente el 20% del hierro hemo y el 1-2% del hierro no hemo es absorbible; por tanto, la dieta media occidental contiene suficiente hierro como para equilibrar las pérdidas diarias fijas.

El hierro se absorbe en el duodeno (fig. 11-9). El hierro no hemo se transporta a través de las membranas apical y basolateral de los enterocitos mediante varios transportadores. Tras su reducción mediante una reductasa férrica, el hierro ferroso (Fe^{2+}) es transportado a través de la membrana apical por el transportador 1 de metales divalentes (DMT1). Después, un segundo transportador, la ferroportina, desplaza el hierro desde el citoplasma hacia el plasma a través de la membrana basolateral. A continuación, el hierro recién absorbido se oxida mediante hefaestina y ceruloplasmina a hierro férrico (Fe^{3+}), la forma del hierro que se une a la transferrina. Tanto el DMT1 como la ferroportina se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo y también participan en el transporte del hierro en otros tejidos. Como podemos ver en la figura 11-9, solo una fracción del hierro que entra en los enterocitos se libera hacia la transferrina desde la ferroportina; el resto se incorpora en la ferritina citoplasmática y se pierde por la exfoliación de las células de la mucosa.

Cuando se ha producido la repleción de las reservas de hierro del cuerpo, la mayor parte del hierro que entra en las células duodenales es «entregado» a la ferritina, mientras que la transferencia hacia la transferrina plasmática se potencia cuando el hierro es deficiente o cuando la eritropoyesis es ineficiente. Este balance está regulado por la hepcidina, un pequeño péptido hepático que es sintetizado y segregado en un proceso dependiente del hierro. La hepcidina plasmática se une a la ferroportina e induce su internalización y degradación, de manera que, cuando las concentraciones de hepcidina son altas, las de ferroportina disminuyen y se absorbe menos hierro. Por el contrario, cuando las concentraciones de hepcidina son bajas (como sucede en la hemocromatosis) (v. capítulo 15), el transporte basolateral de hierro está aumentado y, finalmente, se provoca una sobrecarga sistémica de este metal.

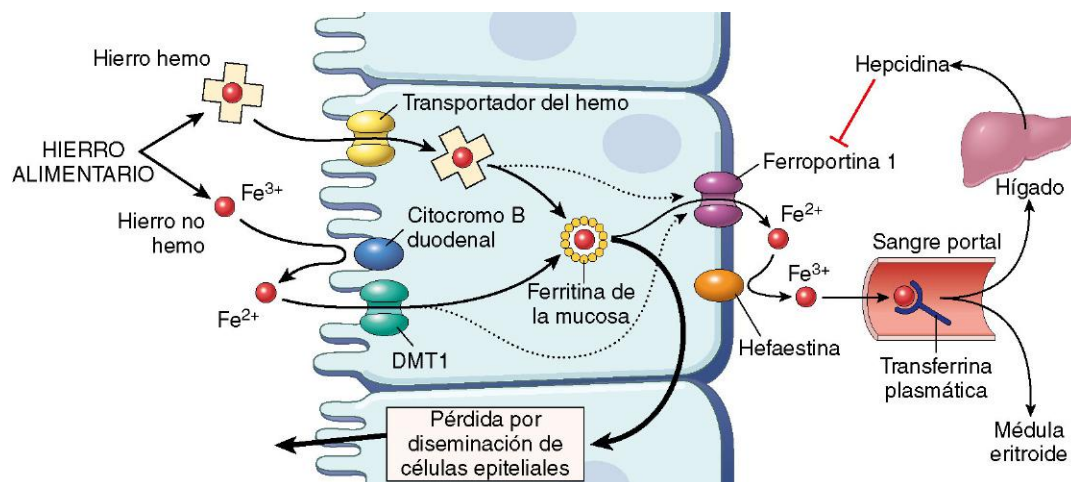


Figura 11-9 Regulación de la absorción del hierro. Se representa la captación del hierro hemo y no hemo en la célula epitelial duodenal que se comenta en el texto. Cuando los lugares de almacenamiento del cuerpo se llenan de hierro y la actividad eritropoyética es normal, las concentraciones plasmáticas de hepcidina son altas. Esta situación provoca la regulación negativa de la ferroportina y el atrapamiento de la mayor parte del hierro absorbido, que se pierde cuando las células epiteliales duodenales se propagan hacia el intestino. Por el contrario, las concentraciones de hepcidina disminuyen y la actividad de ferroportina aumenta cuando se reducen las reservas de hierro del cuerpo o cuando se estimula la eritropoyesis, permitiendo que se transfiera una mayor fracción del hierro absorbido hacia la transferrina en el plasma. DMT1, transportador 1 de metal divalente.

PATOGENIA

La deficiencia de hierro surge en varias situaciones:

- **La pérdida crónica de sangre es la causa más importante de anemia ferropénica en el mundo occidental.** Los orígenes más frecuentes de hemorragia se localizan en el tubo digestivo (p. ej., úlceras pépticas, cáncer de colon o hemorroides) y en el aparato genital femenino (p. ej., menorragia, metrorragia o cánceres).
- **En el mundo industrializado, la ingesta baja y la escasa biodisponibilidad debidas, sobre todo, a dietas principalmente vegetarianas son las causas más frecuentes de la deficiencia de hierro.** En EE. UU., la ingesta alimentaria baja es una causa poco frecuente, aunque, en ocasiones, se detecta en lactantes que reciben exclusivamente leche, en personas necesitadas, en ancianos y en adolescentes que subsisten consumiendo predominantemente comida basura.
- En todo el mundo, durante el embarazo y la primera infancia, se observa un aumento de la demanda, que no es cubierta por la ingesta alimentaria normal.
- La malabsorción aparece en caso de enfermedad celíaca o después de una gastrectomía (v. capítulo 14).

Con independencia de la causa, la deficiencia de hierro se desarrolla de forma insidiosa. En primer lugar, se produce la depleción de las reservas de hierro, lo que se manifiesta con el descenso de la ferritina sérica y la ausencia de hierro teñible en la médula ósea. Después, disminuye el hierro sérico y aumenta la transferrina sérica, y, finalmente, disminuye la capacidad de sintetizar hemoglobina, mioglobina y otras proteínas que contienen hierro, lo que da lugar a anemia microcítica, deterioro del rendimiento laboral y cognitivo e, incluso, un descenso de la inmunocompetencia.

Características clínicas

En la mayoría de los casos, la anemia ferropénica suele ser leve y asintomática. Incluso en los casos graves pueden aparecer solo manifestaciones inespecíficas, como debilidad, apatía y palidez. En caso de anemia de larga evolución, es posible que aparezcan anomalías ungueales, con pérdida de peso, aplanamiento y coiloniquia. Una complicación neuroconductual curiosa, aunque característica, es la *pica*, la compulsión de ingerir sustancias no alimentarias, como tierra o arcilla.

En el frotis de sangre periférica, los eritrocitos son *microcíticos* e *hipocrómicos* (fig. 11-10). Entre los *criterios diagnósticos* se encuentran anemia, índices eritrocíticos hipocrómicos y microcíticos, ferritina sérica y concentraciones de hierro bajas, saturación de transferrina baja, aumento de la capacidad total de fijación del hierro, y, en último término, la respuesta al tratamiento con hierro. Por motivos que se desconocen, la cifra de plaquetas a menudo está elevada. Las concentraciones de eritropoyetina están aumentadas, pero la respuesta medular está mitigada por la deficiencia de hierro. Por tanto, la celularidad, por lo general, solo está ligeramente aumentada.

Es frecuente que las personas con anemia ferropénica fallezcan, pero prácticamente nunca por su causa. Un aspecto importante es que la anemia microcítica e hipocrómica no es una enfermedad en las personas bien nutridas, sino un síntoma de algún trastorno subyacente.

Anemia de la enfermedad crónica

La anemia asociada a la enfermedad crónica es la forma más frecuente de anemia en pacientes hospitalizados. A primera

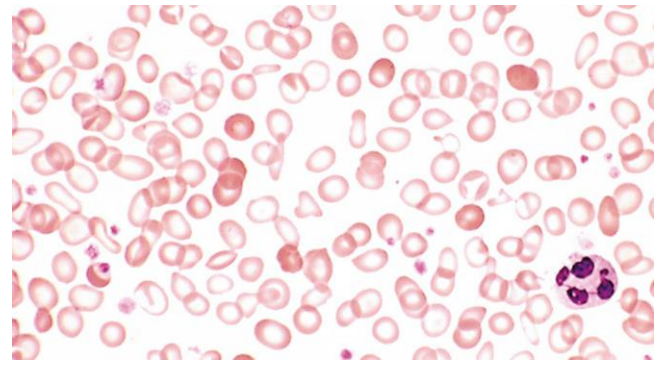


Figura 11-10 Anemia ferropénica: frotis de sangre periférica. Obsérvese el aumento de la palidez central de la mayoría de los eritrocitos. Destacan en contraste las células dispersas completamente llenas de hemoglobina, procedentes de una transfusión sanguínea reciente.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

vista, es similar a la anemia de la deficiencia de hierro, pero se produce por la supresión de la eritropoyesis como consecuencia de la inflamación sistémica. Se presenta en varios trastornos asociados a la inflamación mantenida, como son:

- Infecciones microbianas crónicas, como la osteomielitis, la endocarditis bacteriana y el absceso de pulmón
- Trastornos inmunitarios crónicos, como la artritis reumatoide y la enteritis regional
- Neoplasias malignas, como el linfoma de Hodgkin y los carcinomas de pulmón y mama

PATOGENIA

La anemia de la enfermedad crónica se debe a concentraciones altas de hepcidina en plasma, que bloquea la transferencia de hierro hacia los precursores eritroides al regular negativamente la ferroportina en los macrófagos. Las concentraciones elevadas de hepcidina se relacionan con las citocinas proinflamatorias, como la IL-6, que aumentan la síntesis hepática de hepcidina. Además, la inflamación crónica atenúa la síntesis de eritropoyetina en el riñón, reduciendo así la producción de eritrocitos por la médula. Las ventajas funcionales de esas adaptaciones en el contexto de una inflamación sistémica no están claras; es posible que permitan inhibir el crecimiento de microorganismos dependiente del hierro o que potencien ciertos aspectos de la inmunidad del huésped.

Características clínicas

Al igual que en la anemia por deficiencia de hierro, las concentraciones séricas de hierro, en general, son bajas en la anemia de la enfermedad crónica, y los eritrocitos pueden, incluso, ser ligeramente hipocrómicos y microcíticos. A diferencia de lo observado en la anemia ferropénica, sin embargo, *la reserva de hierro en la médula ósea está aumentada, al igual que la concentración sérica de ferritina, y la capacidad total de fijación del hierro está disminuida*. La administración de eritropoyetina y hierro puede mejorar la anemia, pero solo el tratamiento eficaz de la afección subyacente es curativo.

Anemias megaloblásticas

Las dos causas principales de anemia megaloblástica son las deficiencias de folato y de vitamina B₁₂. Ambas vitaminas son necesarias para la síntesis de ADN, y los efectos de su deficiencia en la hematopoyesis son esencialmente idénticos. No obstante, las causas y consecuencias de las deficiencias de folato y vitamina B₁₂ presentan algunas diferencias importantes.

PATOGENIA

La característica morfológica de la anemia megaloblástica es la presencia de megaloblastos, precursores eritroides aumentados de tamaño que dan lugar a unos eritrocitos anormalmente grandes (macrocitosis). El tamaño de los precursores de los granulocitos también está aumentado. La causa de este **gigantismo celular** es un defecto de la síntesis de ADN que deteriora la maduración del núcleo y la división celular. Como la síntesis de ARN y los elementos del citoplasma siguen su evolución a una velocidad normal y, por tanto, aventajan a la evolución del núcleo, los precursores hematopoyéticos muestran **asincronía núcleo-citoplasmática**. Este trastorno de la maduración contribuye a la anemia de varias formas. Muchos megaloblastos muestran defectos tan importantes en la síntesis del ADN que sufren apoptosis en la médula (**hematopoyesis ineficaz**). Otros maduran hasta eritrocitos, pero después de pocas divisiones celulares, lo que disminuye aún más la salida de eritrocitos. Los precursores de granulocitos y plaquetas también están afectados (aunque no tan gravemente), y la mayoría de los casos presentan pancitopenia (anemia, trombocitopenia y granulocitopenia).

MORFOLOGÍA

Algunas características morfológicas son comunes a todas las formas de anemia megaloblástica. La médula ósea es intensamente hiper celular y contiene numerosos progenitores eritroides megaloblásticos. Los **megaloblastos** son más grandes que los progenitores eritroides normales (normoblastos), y tienen una cromatina nuclear tenue y finamente reticulada (lo que indica inmadurez nuclear) (fig. 11-11). A medida que los megaloblastos se diferencian y van adquiriendo hemoglobina, el núcleo retiene su cromatina finamente distribuida y no sufre el proceso de formación de cúmulos, característico de los normoblastos. Los precursores granulocíticos también muestran asincronía núcleo-citoplasma, lo que da lugar a **metamielocitos gigantes**. Los megacariocitos también pueden ser anormalmente grandes, con núcleos multilobulados de formas extrañas.

En sangre periférica, la modificación más temprana es la aparición de **neutrófilos hipersegmentados**, que aparecen antes de que se inicie la anemia. Los neutrófilos normales tienen tres o cuatro lóbulos en el núcleo, pero en las anemias megaloblásticas a menudo tienen cinco o más. Típicamente, entre los eritrocitos se pueden ver **macroovalocitos grandes con forma de huevo**, con un volumen corpuscular medio a menudo mayor de 110 fl (normal: 82-92 fl). Aunque los macrocitosis tienen un aspecto hiper crómico, en realidad, la concentración de hemoglobina corpuscular media es normal. También es posible observar plaquetas grandes, con formas anómalas. Asimismo, se producen cambios morfológicos en otros sistemas, en especial en el tubo digestivo, que dan lugar a algunas de las manifestaciones clínicas.

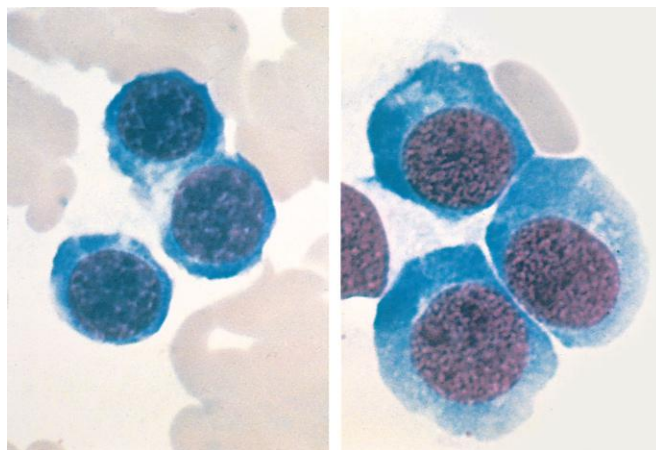


Figura 11-11 Comparación entre normoblastos (izquierda) y megaloblastos (derecha): aspirado de médula ósea. Los megaloblastos son más grandes, tienen núcleos relativamente inmaduros con cromatina finamente reticulada y citoplasma basófilo abundante.

(Por cortesía del Dr. José Hernández, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Anemia por deficiencia de folato (ácido fólico)

La anemia megaloblástica secundaria a la deficiencia de folato no es habitual, pero las reservas de folato se encuentran en el límite con una frecuencia sorprendente, incluso en personas aparentemente sanas. El riesgo de deficiencia de folato de trascendencia clínica es alto en personas con dietas deficitarias (privaciones económicas, indigentes y ancianos) o con aumento de las necesidades metabólicas (mujeres gestantes y pacientes con anemias hemolíticas crónicas).

El folato se encuentra en casi todos los alimentos, pero se destruye tras 10-15 min de cocinado. Por tanto, las mejores fuentes de folato son las verduras frescas no cocinadas y las frutas. Los folatos alimentarios se presentan predominantemente en forma de poliglutamato y deben escindirse en monoglutamatos para su absorción, una conversión que se ve dificultada por el consumo concurrente de alimentos ácidos y sustancias presentes en las judías y otras legumbres. La fenitoína y otros fármacos también inhiben la absorción de folato, mientras que otros fármacos, como el metotrexato, inhiben su metabolismo. El lugar principal de absorción intestinal es el tercio superior del intestino delgado; por tanto, la captación de folato está alterada en los trastornos con malabsorción que afectan en esta zona del intestino, como la enfermedad celíaca y el esprúe tropical.

PATOGENIA

El metabolismo y las funciones del folato son complejos. En este momento, baste con decir que después de su absorción el folato se transporta en sangre, principalmente, en forma de monoglutamato. En las células, se metaboliza a su vez, lo que da lugar a varios derivados, pero su conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato por la dihidrofolato reductasa es especialmente importante. El **tetrahidrofolato actúa como aceptor y donante de unidades de un carbono** en varias reacciones que son necesarias para la síntesis de **purinas y timidilato**, los elementos que sirven para construir el ADN, y su deficiencia es responsable de los defectos de la replicación del ADN que subyacen en la anemia megaloblástica.

Características clínicas

El inicio de la anemia por deficiencia de folato es insidioso, y se asocia a síntomas inespecíficos como debilidad y fatigabilidad fácil. El cuadro clínico puede complicarse por la deficiencia simultánea de otras vitaminas, especialmente en alcohólicos. Dado que las células que recubren el tubo digestivo, como las del sistema hematopoyético, tienen un ciclo celular muy rápido, los síntomas relacionados con el tubo digestivo, como úlceras en la lengua, son frecuentes. *A diferencia de lo que sucede en la deficiencia de vitamina B₁₂, no se producen anomalías neurológicas.*

El diagnóstico de la anemia megaloblástica es fácil de realizar a partir del estudio de un frotis de sangre periférica y de la médula ósea. La anemia por deficiencia de folato se distingue mejor de la anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ al medir las concentraciones séricas y eritrocíticas de folato y vitamina B₁₂.

Anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ (cobalamina) (anemia perniciosa)

Las concentraciones inadecuadas de vitamina B₁₂ (también conocida como cobalamina) dan lugar a una anemia megaloblástica idéntica a la que se observa en caso de deficiencia de folato, aunque la de vitamina B₁₂ también causa un trastorno desmielinizante de los nervios periféricos y de la médula espinal. Las causas de la deficiencia de vitamina B₁₂ son muchas. El término *anemia perniciosa*, una reliquia de los tiempos en que se desconocían la causa y el tratamiento de este trastorno, se aplica a la deficiencia de vitamina B₁₂ que es consecuencia de defectos relacionados con el factor intrínseco. Este tiene un papel esencial en la absorción de la vitamina B₁₂, un proceso que discurre en varias etapas, de la siguiente forma:

1. La digestión péptica libera la vitamina B₁₂ de la dieta, permitiendo así su unión a una proteína de la saliva llamada *haptocorrina*.
2. Al llegar al duodeno, los complejos haptocorrina-B₁₂ son procesados por las proteasas pancreáticas y la B₁₂ es liberada, que, en ese momento, se une al *factor intrínseco* segregado desde las células parietales de la mucosa del fondo gástrico.
3. Los complejos factor intrínseco-B₁₂ llegan hasta el íleon distal y se unen a la *cubulina*, un receptor para el factor intrínseco, y son captadas hacia el interior de los enterocitos.
4. La vitamina B₁₂ absorbida es transferida entonces a través de las membranas basolateral de los enterocitos hacia la *transcobalamina* plasmática, que libera la vitamina B₁₂ en el hígado y otras células del cuerpo.

mucosa gástrica (v. capítulo 14). Varias asociaciones favorecen una base autoinmunitaria:

- Los autoanticuerpos pueden aparecer en suero y jugo gástrico en la mayoría de los casos. Se han encontrado tres tipos de anticuerpos: **anticuerpos canaliculares parietales**, que se unen a las células parietales de la mucosa; **anticuerpos bloqueantes**, que alteran la unión de la vitamina B₁₂ con el factor intrínseco, y **anticuerpos frente al complejo factor intrínseco-B₁₂**, que evitan la unión del complejo a la cubulina.
- Con frecuencia, la anemia perniciosa se presenta junto a otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison y la diabetes mellitus de tipo I.
- En los pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias a menudo se detectan anticuerpos séricos frente al factor intrínseco.

La malabsorción crónica de vitamina B₁₂ también se observa después de una gastrectomía (debido a la pérdida de las células productoras de factor intrínseco) o una resección ileal (debido a la pérdida de las células que absorben el complejo factor intrínseco-B₁₂) y en trastornos que alteran la función del íleon distal (como la enfermedad de Crohn, el esprúe tropical y la enfermedad de Whipple). La atrofia gástrica y la aclorhidria interfieren en la producción de ácido y pepsina, en particular en personas mayores, sustancias necesarias para liberar la vitamina B₁₂ de su forma unida en los alimentos.

Los defectos metabólicos responsables de la anemia están entrelazados con el metabolismo del folato. La vitamina B₁₂ es necesaria para el reciclado del tetrahidrofolato, la forma de folato necesaria para que se produzca la síntesis de ADN. De acuerdo con esta relación, la anemia de la deficiencia de vitamina B₁₂ se revierte con la administración de folato. Por el contrario, la misma no previene, e incluso empeora en muchos casos, los síntomas neurológicos. Las lesiones neurológicas principales asociadas a la deficiencia de vitamina B₁₂ son la **desmielinización de los cordones posteriores y laterales de la médula espinal**, en ocasiones empezando en los nervios periféricos. Con el tiempo, sobreviene la degeneración de los axones. La intensidad de las manifestaciones neurológicas no está relacionada con el grado de la anemia; de hecho, la enfermedad neurológica puede presentarse en ausencia de una anemia megaloblástica manifiesta.

PATOGENIA

En la inmensa mayoría de casos de deficiencia de vitamina B₁₂ subyace una malabsorción de larga evolución. La vitamina B₁₂ es abundante en todos los alimentos de origen animal, incluidos los huevos y los lácteos, y resistente al cocinado y a la cocción. Las cantidades pueden ser suficientes incluso en caso de contaminación bacteriana del agua y de los alimentos animales. Como consecuencia, las deficiencias debidas a la dieta son infrecuentes, limitándose a los veganos estrictos. Cuando la vitamina B₁₂ ha sido absorbida, el cuerpo la maneja de una forma muy eficiente. Se almacena en el hígado, que normalmente contiene suficientes reservas como para mantener las necesidades corporales durante 5 a 20 años.

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de deficiencia de vitamina B₁₂. Esta enfermedad parece deberse a una reacción autoinmunitaria frente a las células parietales y al propio factor intrínseco, que produce atrofia de la

Características clínicas

Las manifestaciones de la deficiencia de vitamina B₁₂ no son específicas. Al igual que sucede con todas las anemias, los hallazgos consisten en palidez, fatigabilidad fácil y, en casos graves, disnea e incluso insuficiencia cardíaca congestiva. El aumento de la destrucción de progenitores eritroides puede dar lugar a una ictericia leve. Aparecen signos y síntomas digestivos similares a los observados en la deficiencia de folato. La enfermedad de la médula espinal comienza con un cuadro simétrico de adormecimiento, hormigueos y sensación de quemazón en manos o pies, a los que siguen inestabilidad de la marcha y pérdida de la sensación postural, en particular en los dedos de los pies. Aunque la anemia responde de una forma espectacular a la administración parenteral de vitamina B₁₂, las manifestaciones neurológicas a menudo no se resuelven. Como se comenta en el capítulo 14, los pacientes con anemia perniciosa tienen un riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma gástrico.

Las características diagnósticas de la anemia perniciosa son: 1) concentraciones séricas bajas de vitamina B₁₂; 2) concentraciones séricas de folato normales o elevadas; 3) anticuerpos séricos frente al factor intrínseco; 4) anemia megaloblástica moderada

o grave; 5) leucopenia con granulocitos hipersegmentados, y 6) una respuesta muy llamativa de los reticulocitos (en 2-3 días) a la administración parenteral de vitamina B₁₂.

Anemia aplásica

La anemia aplásica es un trastorno en el que las *células madre mieloides pluripotentes están suprimidas, lo que provoca insuficiencia de la médula ósea y pancitopenia*. Debe distinguirse de la aplasia eritrocítica pura, en la que solo se afectan los progenitores eritroides y la anemia es la única manifestación.

PATOGENIA

En más de la mitad de los casos, la anemia aplásica es **idiopática**. En el resto, se puede identificar la exposición a un **agente mielotóxico conocido**, como un fármaco o una sustancia química. El daño medular puede predecirse con algunos agentes, depende de la dosis y es reversible. En esta categoría están incluidos los fármacos antineoplásicos (p. ej., agentes alquilantes o antimetabolitos), el benceno y el cloranfenicol. En otros casos, la toxicidad medular se presenta como una reacción «idiosincrásica» o de hipersensibilidad ante pequeñas dosis de fármacos mielotóxicos conocidos (p. ej., cloranfenicol) o fármacos como las sulfonamidas, que no son mielotóxicos en otras personas. En ocasiones, la anemia aplásica surge después de determinadas infecciones víricas, en particular después de hepatitis víricas adquiridas en la comunidad. Se desconoce el virus específico responsable: los virus de la hepatitis A, B y C no son la causa. La aplasia medular se desarrolla de forma insidiosa varios meses después de la recuperación de la hepatitis y sigue una evolución inexorable.

Los fenómenos patógenos que provocan la insuficiencia medular se siguen conociendo de forma poco precisa, pero parece que los **linfocitos T autorreactivos** tienen una gran importancia, como confirman diversos datos experimentales y experiencias clínicas que demuestran que la anemia aplásica responde al tratamiento inmunosupresor dirigido a los linfocitos T en el 70-80% de los casos. Los episodios que desencadenan el ataque de los linfocitos T a las células madre de la médula ósea no están tan claros. Los antígenos víricos, los haptenos de origen farmacológico y/o el daño genético pueden crear neoantígenos dentro de las células madre, que actúan como dianas del sistema inmunitario.

Algunas situaciones genéticas, poco frecuentes pero interesantes, también se asocian a insuficiencia medular. Entre el 5 y el 10% de los pacientes que presentan una anemia aplásica «adquirida» tienen **defectos hereditarios de la telomerasa**, que, como se ha mencionado antes, es necesaria para el mantenimiento y la estabilidad de los cromosomas. Se ha propuesto que el defecto de la telomerasa provoca senescencia prematura de las células madre hematopoyéticas. Mayor interés tiene que las células de la médula ósea tengan, hasta en el 50% de los casos esporádicos, unos telómeros cortos en general, posiblemente como consecuencia de defectos de la telomerasa aún por descubrir o de la replicación excesiva de las células madre hematopoyéticas, que pueden provocar senescencia prematura. Algunos niños con anemia de Fanconi, un trastorno hereditario de la reparación del ADN, también desarrollan aplasia medular.

MORFOLOGÍA

La médula ósea de la anemia aplásica es intensamente hipocelular, con un espacio intertrabecular ocupado en más del

90% por grasa. La escasa celularidad a menudo corresponde solo a linfocitos y células plasmáticas. La anemia puede causar cambios grasos en el hígado. La trombocitopenia y la granulocitopenia pueden dar lugar a hemorragias e infecciones bacterianas, respectivamente. La necesidad de transfusiones puede provocar, finalmente, hemosiderosis.

Curso clínico

La anemia aplásica afecta a personas de todas las edades y a ambos sexos. La *anemia* lentamente progresiva provoca el desarrollo insidioso de debilidad, palidez y disnea. La *trombocitopenia* a menudo se manifiesta con petequias y equimosis. La *granulocitopenia* puede manifestarse por infecciones leves frecuentes y persistentes o por el inicio súbito de escalofríos, fiebre y postración. Es importante distinguir la anemia aplásica de las anemias causadas por la infiltración medular (anemia mieloptísica), la «leucemia aleucémica» y las enfermedades granulomatosas, que pueden tener presentaciones clínicas similares, pero que se distinguen con facilidad en la exploración de la médula ósea. La anemia aplásica no causa esplenomegalia. Si se detecta, debe buscarse otro diagnóstico. Típicamente, los eritrocitos son normocrómicos y normocíticos o ligeramente macrocíticos. Los *reticulocitos están reducidos* en número (reticulocitopenia).

El pronóstico es impredecible. La retirada del fármaco puede lograr la remisión en ocasiones, pero es la excepción más que la regla. La forma idiopática comporta un peor pronóstico sin tratamiento. El trasplante de la médula ósea a menudo es curativo, en particular en pacientes no transfundidos menores de 40 años de edad. Las transfusiones sensibilizan a los sujetos a los aloantígenos, con lo que se produce una alta tasa de prendimiento insuficiente del injerto. Por tanto, deben evitarse en la medida de lo posible en las personas que sean candidatas a un trasplante de médula ósea. Para que este sea exitoso, es necesario proceder al «acondicionamiento» con dosis altas de radioterapia o quimioterapia inmunosupresora, lo que refuerza la idea de que la autoinmunidad tiene un papel importante en la enfermedad. Como ya hemos mencionado, los pacientes que son malos candidatos al trasplante se pueden beneficiar del tratamiento inmunosupresor.

Anemia mieloptísica

La anemia mieloptísica se debe a la *infiltración extensa de la médula ósea por tumores u otras lesiones*. Con mayor frecuencia se asocia a un cáncer metastásico de mama, pulmón o próstata. Otros tumores, la tuberculosis avanzada, las lipodosis y la osteoesclerosis pueden producir un cuadro clínico parecido. Las principales manifestaciones son anemia y trombocitopenia. En general, la serie leucocítica es la menos afectada. Típicamente, en sangre periférica se ven eritrocitos de formas anómalas, algunos de los cuales *parecen lágrimas (dacriocitos)*. También pueden observarse precursores granulocíticos y eritrocíticos inmaduros (*leucoeritroblastosis*) junto con leucocitosis leve. El tratamiento se dirige al trastorno subyacente.

RESUMEN

Anemias por reducción de la eritropoyesis

Anemia ferropénica

- Se debe a hemorragias crónicas o ingesta inadecuada de hierro, lo que da lugar a una síntesis insuficiente de hemoglobina y eritrocitos hipocrómicos y microcíticos

Anemia de la enfermedad crónica

- Se debe a citocinas inflamatorias, que aumentan las concentraciones de hepcidina y, por tanto, la fijación de hierro en los macrófagos, además de suprimir la producción de eritropoyetina

Anemia megaloblástica

- Está causada por las deficiencias de folato o vitamina B₁₂, que provoca la síntesis inadecuada de timidina y replicación defectuosa del ADN
- Da lugar a precursores hematopoyéticos anómalos aumentados de tamaño (megaloblastos), hematopoyesis ineficaz, anemia macrocítica y (en la mayoría de los casos) pancitopenia

Anemia aplásica

- Está causada por la insuficiencia de la médula ósea (hipocelularidad) debida a varias causas, como exposiciones a toxinas y radiación, reacciones idiosincrásicas a fármacos y virus y defectos hereditarios de la telomerasa y la reparación del ADN

Anemia mielopéptica

- Está causada por la sustitución de la médula ósea por procesos infiltrantes, como el carcinoma metastásico y la enfermedad granulomatosa
- Provoca la aparición de precursores precoces eritroides y granulocíticos (leucoeritroblastosis) y dacriocitos en sangre periférica

POLICITEMIA

La policitemia, o *eritrocitosis*, implica una elevación del número de eritrocitos por unidad de volumen de sangre periférica, por lo general asociada al aumento de la concentración de

Tabla 11-5 Clasificación fisiopatológica de las policitemias

Relativas
Disminución del volumen plasmático (hemoconcentración)
Absolutas
Primarias
Proliferación anómala de células madre mieloides, concentraciones de eritropoyetina normales o bajas (policitemia vera), mutaciones hereditarias activadoras del receptor de eritropoyetina (poco frecuente)
Secundarias
Aumento de las concentraciones de eritropoyetina <i>Adaptativas</i> : enfermedad pulmonar, vivir a grandes alturas, cardiopatía cianótica <i>Paraneoplásicas</i> : tumores secretores de eritropoyetina (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebeloso) <i>Subrepticias</i> : deportistas de resistencia

hemoglobina. La policitemia puede ser *absoluta* (definida por el aumento de la masa eritrocítica total) o *relativa*. La policitemia relativa es consecuencia de la deshidratación, como sucede con la privación de agua, los vómitos prolongados, la diarrea o el uso excesivo de diuréticos. La policitemia absoluta se describe como *primaria* cuando el aumento de la masa eritrocítica es consecuencia de la proliferación autónoma de los progenitores eritroides y como *secundaria* cuando la proliferación excesiva se debe a concentraciones altas de eritropoyetina. La policitemia primaria (policitemia vera) es un trastorno mieloproliferativo neoplásico clonal que se describirá más adelante en este capítulo. El aumento de la eritropoyetina que origina formas secundarias de policitemia absoluta tiene varias causas (tabla 11-5).

TRASTORNOS LEUCOCÍTICOS

Entre los trastornos de los leucocitos se encuentran deficiencias (leucopenias) y proliferaciones, que pueden ser reactivas o neoplásicas. La proliferación reactiva en respuesta a una enfermedad primaria, a menudo microbiana, es frecuente. Si bien son menos habituales, los trastornos neoplásicos tienen peor pronóstico y son la causa de aproximadamente el 9% de todas las muertes por cáncer en adultos, cifra que asciende hasta un asombroso 40% en niños menores de 15 años de edad.

A continuación, se ofrecen descripciones breves de algunas afecciones no neoplásicas, seguidas de consideraciones más detalladas sobre las proliferaciones malignas de los leucocitos.

TRASTORNOS NO NEOPLÁSICOS DE LOS LEUCOCITOS**Leucopenia**

Con mayor frecuencia, la leucopenia se debe al descenso de los granulocitos, los leucocitos circulantes más numerosos. La linfopenia es mucho menos frecuente y se asocia a procesos poco habituales, como inmunodeficiencias congénitas, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento con corticoesteroides en dosis altas. Solo comentaremos las leucopenias más frecuentes de los granulocitos.

Neutropenia/agranulocitosis

El descenso del número de granulocitos en sangre se conoce como *neutropenia* o, cuando es grave, *agranulocitosis*. Las personas con neutropenia son sensibles a infecciones bacterianas y micóticas, que pueden ser mortales. El riesgo de infección aumenta bruscamente cuando la cifra de neutrófilos disminuye a menos de 500 células/ μ l.

PATOGENIA

Los mecanismos subyacentes a la neutropenia se pueden dividir en dos categorías amplias:

- **Descenso de la producción de los granulocitos.** Las reducciones de la granulocitopoyesis de trascendencia clínica se deben más a menudo a insuficiencia medular (como sucede en la anemia aplásica), sustitución extensa de la médula por un tumor (como en las leucemias) o quimioterapia oncológica. Algunas neutropenias son aisladas, con afectación exclusiva de la diferenciación de precursores granulocíticos comprometidos. La neutropenia se debe con más frecuencia a ciertos fármacos o, menos habitualmente, a proliferaciones neoplásicas de linfocitos T citotóxicos y linfocitos citolíticos naturales (células NK, del inglés *natural killer*).

- **Aumento de la destrucción de los granulocitos.**

Se puede acompañar de una lesión de mecanismo inmunario (desencadenada en algunos casos por fármacos) o de infecciones aplastantes bacterianas, micóticas o por rickettsias debido al aumento de la utilización periférica. La esplenomegalia también puede provocar secuestro y acelerar la eliminación de los neutrófilos.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones de la médula ósea dependen de la causa subyacente de la neutropenia. La **hipercelularidad medular** se ve cuando la destrucción de los neutrófilos es excesiva o la granulocitopoyesis es ineficaz, como sucede en la anemia megaloblástica. Por el contrario, los **agentes que causan neutropenia, como los fármacos, lo hacen suprimiendo la granulocitopoyesis** y, por tanto, disminuyen el número de precursores granulocíticos. La eritropoyesis y la megacariocitopoyesis pueden ser normales si el agente responsable afecta específicamente a los granulocitos, pero los fármacos más mielotóxicos reducen los elementos medulares de todas las estirpes.

Características clínicas

Entre los síntomas iniciales se encuentran malestar, escalofríos y fiebre, con la consiguiente debilidad y fatigabilidad. Las infecciones constituyen un problema importante. A menudo adoptan la forma de lesiones necrosantes ulcerosas de las encías, suelo de la boca, mucosa bucal, faringe u otras localizaciones dentro de la cavidad oral (angina agranulocítica). Debido a la ausencia de leucocitos, estas lesiones a menudo contienen grandes masas o sábanas de microorganismos. Además de eliminar el fármaco agresor y de controlar la infección, el tratamiento también debe incluir factor estimador de las colonias de granulocitos, que estimula la producción de neutrófilos en la médula ósea.

Leucocitosis reactiva

El aumento de los leucocitos en sangre es frecuente en varios estados inflamatorios causados por estímulos microbianos y no microbianos. Las leucocitosis son relativamente inespecíficas y se clasifican de acuerdo con las series leucocitarias concretas que estén afectadas (tabla 11-6). Tal como se comenta más adelante, en algunos casos la leucocitosis reactiva puede simular una leucemia. Estas *reacciones «leucemoides»* deben distinguirse de los procesos malignos leucocíticos verdaderos. La mononucleosis infecciosa merece un comentario aparte, ya que da lugar a un síndrome característico asociado a linfocitosis.

Mononucleosis infecciosa

La mononucleosis infecciosa es una enfermedad aguda autolimitada en adolescentes y adultos jóvenes que se debe al virus de Epstein-Barr (VEB), un miembro de la familia de virus del herpes. La infección se caracteriza por: 1) fiebre, dolor de garganta y linfadenitis generalizada, y 2) linfocitosis por linfocitos T CD8+ activados. Cabe destacar que la infección por citomegalovirus induce un síndrome similar que solo puede diferenciarse utilizando métodos serológicos.

El VEB es un virus ubicuo en todas las poblaciones humanas. En países en vías de desarrollo se trata de una infección prácticamente universal en la primera infancia. En esta edad, la enfermedad sintomática es poco frecuente y más de la mitad de los casos seguirá diseminando el virus, incluso si los huéspedes

Tabla 11-6 Causas de leucocitosis

Leucocitosis neutrófila
Infecciones bacterianas agudas (en especial, las causadas por microorganismos piógenos); inflamación estéril causada, por ejemplo, por necrosis tisular (infarto de miocardio, quemaduras)
Leucocitosis eosinófila (eosinofilia)
Trastornos alérgicos como asma, fiebre del heno, enfermedades cutáneas alérgicas (p. ej., pénfigo, dermatitis herpetiforme), infestaciones parasitarias, reacciones medicamentosas, algunos procesos malignos (p. ej., linfoma de Hodgkin y algunos linfomas no hodgkinianos), trastornos del colágeno vascular y algunas vasculitis, enfermedad ateroembólica (temporal)
Leucocitosis basófila (basofilia)
Infrecuente, a menudo indica un síndrome mieloproliferativo (p. ej., leucemia mielógena crónica)
Monocitosis
Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), endocarditis bacteriana, rickettsiosis y paludismo, enfermedades vasculares del colágeno (p. ej., lupus eritematoso sistémico) y enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., colitis ulcerosa)
Linfocitosis
Acompaña a la monocitosis en muchos trastornos asociados a la estimulación inmunitaria crónica (p. ej., tuberculosis, brucelosis), infecciones víricas (p. ej., hepatitis A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), infección por <i>Bordetella pertussis</i>

infectados organizan una respuesta inmunitaria (descrita más adelante). Por el contrario, en los países industrializados con mejores niveles de higiene la infección se retrasa hasta la adolescencia o el inicio de la edad adulta. Por motivos que se desconocen, solo el 20% de las personas seropositivas sanas de estos países diseminan el virus y únicamente el 50% de los sujetos que han estado expuestos al virus adquieren la infección.

PATOGENIA

La transmisión a un familiar cercano seronegativo implica, en general, el contacto oral directo. Se ha propuesto (aunque no se ha demostrado) que el virus infecta inicialmente a las células epiteliales orofaríngeas y después se dispersa hacia el tejido linfóide subyacente (amígdalas y adenoides), donde se infectan los linfocitos B maduros. La infección de los linfocitos B adopta una de dos formas. En una minoría de células, la infección es lítica, lo que provoca la replicación de los virus y la lisis celular final acompañada por la liberación de los viriones. Sin embargo, en la mayoría de las células la infección no es productiva y el virus persiste en forma latente como un episoma extracromosómico. Los **linfocitos B que presentan la infección latente por el VEB sufren un proceso de activación y proliferación policlonal** como consecuencia de la acción de varias proteínas del VEB (v. capítulo 5). Esas células se diseminan por la circulación y segregan anticuerpos con varias especificidades, incluidos los anticuerpos heterófilos frente a eritrocitos de oveja, de sobra conocidos, que se detectan en las pruebas diagnósticas de la mononucleosis. Durante las infecciones agudas, el VEB se disemina a través de la saliva, aunque se desconoce si esos viriones se originan en las células epiteliales orofaríngeas o en los linfocitos B.

La respuesta inmunitaria normal es muy importante para controlar la proliferación de linfocitos B infectados por el VEB y para la diseminación del virus. Al inicio de la infección se forman anticuerpos IgM frente a los antígenos de la cápside

del virus. Después, la respuesta serológica se desplaza hacia la formación de anticuerpos IgG, que persisten de por vida. Para el control de la proliferación de los linfocitos B VEB positivos son más importantes los linfocitos T citotóxicos CD8+ y las células NK. **Los linfocitos T CD8+ específicos del virus aparecen en la circulación como linfocitos atípicos, un hallazgo que es característico de la mononucleosis.** En personas sanas, las respuestas humerales y celulares completas al VEB actúan como freno a la diseminación del virus, pero, en la mayoría de los casos, un pequeño número de linfocitos B VEB positivos con infección latente escapan a la respuesta inmunitaria y persisten durante el resto de la vida del paciente. Como se describe más adelante, la alteración de la inmunidad de los linfocitos T en el huésped puede tener consecuencias extremadamente graves.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones más importantes afectan a la sangre, a los ganglios linfáticos, al bazo, al hígado, al sistema nervioso central y, en ocasiones, a otros órganos. Se aprecia **leucocitosis** en sangre periférica, con una cifra de leucocitos que, en general, oscila entre 12.000 y 18.000 células/ μ l. Más de la mitad de esas células son **linfocitos atípicos** grandes, de 12 a 16 μ m de diámetro, con un núcleo ovalado con hendiduras o pliegues y citoplasma abundante como pocos gránulos azurófilos (fig. 11-12). Esos linfocitos atípicos, que son suficientemente característicos como para sugerir el diagnóstico, son principalmente linfocitos T CD8+.

La **linfadenopatía** es frecuente y es más prominente en las regiones cervicales posteriores, axilares e inguinales. En la exploración histológica, los ganglios aumentados de tamaño están invadidos por linfocitos atípicos, que ocupan las áreas paracorticales (linfocitos T). A menudo se ven algunas células parecidas a las de Reed-Sternberg, típicas del linfoma de Hodgkin. Gracias a esas características atípicas, en ocasiones se necesitan pruebas especiales para distinguir los cambios reactivos de la mononucleosis de un linfoma.

El **bazo** está aumentado de tamaño en la mayoría de los casos, con un peso de entre 300 y 500 g y una infiltración intensa por linfocitos atípicos. Como consecuencia del incremento rápido del tamaño del bazo y de la infiltración de trabéculas y cápsulas

por los linfocitos, el bazo de estos pacientes es frágil y tiende a romperse después de un traumatismo, aunque sea leve.

Los linfocitos atípicos también infiltran las áreas portales y los sinusoides del **hígado**. Asimismo, es posible observar células apoptóticas dispersas y focos de necrosis parenquimatosa asociados al infiltrado linfocítico —un cuadro que puede ser difícil de distinguir de otras formas de hepatitis vírica—.

Características clínicas

Aunque la mononucleosis se manifiesta clásicamente con fiebre, dolor de garganta, linfadenitis y las demás características mencionadas antes, las presentaciones atípicas no son infrecuentes. En ocasiones, el paciente está afebril o presenta fiebre baja y solo refiere cansancio y linfadenopatía, lo que plantea el espectro de linfoma, fiebre de origen desconocido, cuadro no relacionado con la linfadenopatía u otros hallazgos localizados, hepatitis difícil de distinguir de un síndrome vírico hepatotrópico (v. capítulo 15) o exantema febril parecido a la rubéola. En último término, el diagnóstico depende de los siguientes hallazgos, en orden creciente de especificidad: 1) linfocitosis con los linfocitos atípicos característicos en sangre periférica; 2) reacción positiva a anticuerpos heterófilos (prueba Monospot), y 3) aumento del nivel de anticuerpos específicos de antígenos del VEB (antígenos de cápside vírica, antígenos precoces o antígeno nuclear de Epstein-Barr). En la mayoría de los pacientes, la mononucleosis se resuelve en 4-6 semanas, aunque en ocasiones el cansancio dura más tiempo. También pueden añadirse una o más complicaciones, de las que las más frecuentes quizá sean la disfunción hepática asociada a ictericia, la elevación de enzimas hepáticas, la alteración del apetito y, más raramente, incluso insuficiencia hepática. Otras complicaciones están relacionadas con el sistema nervioso, los riñones, la médula ósea, los pulmones, los ojos, el corazón y el bazo (incluida la rotura mortal del bazo).

El VEB es un virus transformador potente que participa en la patogenia de varios procesos malignos en el hombre, incluidos varios tipos de linfoma de linfocitos B (v. capítulo 5). Una complicación grave que se observa en personas que carecen de inmunidad mediada por linfocitos T (como en receptores de un trasplante de órganos o de médula ósea y en sujetos infectados por el VIH) es la proliferación de linfocitos T mediada por el VEB sin oposición, un proceso que se puede iniciar por la infección aguda o la reactivación de una infección latente en la que participen los linfocitos B y que, en general, comienza como una proliferación policlonal que, con el tiempo, se transforma en un linfoma monoclonal de linfocitos B manifiesto. La reconstitución de la inmunidad (p. ej., al suspender los fármacos inmunosupresores) puede bastar para provocar la regresión completa de la proliferación de los linfocitos B, que invariablemente es mortal sin tratamiento.

La importancia de los linfocitos T y las células NK en el control de la infección por el VEB se observa en el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, una inmunodeficiencia hereditaria poco frecuente que se caracteriza por una respuesta inmunitaria ineficaz al VEB. La mayoría de los chicos afectados presentan mutaciones en el gen *SH2D1A*, que codifica una proteína de señalización que participa en la activación de los linfocitos T y las células NK, así como en la producción de anticuerpos. El VEB provoca una infección aguda masiva en más del 50% de los casos, la cual es mortal. Otros pacientes sucumben a un linfoma o a infecciones relacionadas con la hipogammaglobulinemia, cuyo fundamento no se conoce con detalle.

Linfadenitis reactiva

Las infecciones y los estímulos inflamatorios no microbianos a menudo activan las células inmunitarias que residen en los

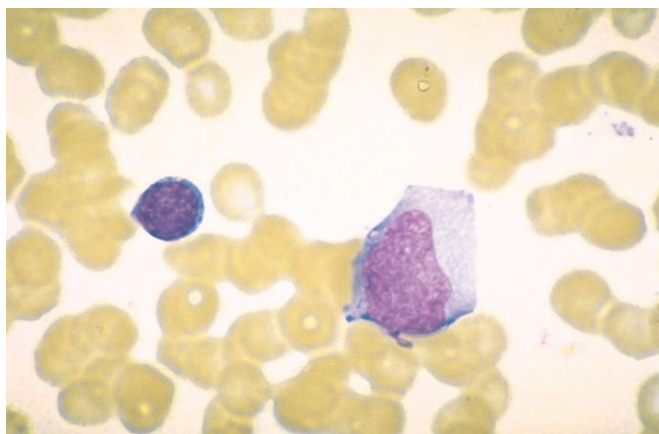


Figura 11-12 Linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa: frotis de sangre periférica. La célula de la izquierda es un linfocito pequeño normal en reposo con un núcleo denso y citoplasma escaso. Por el contrario, el linfocito atípico de la derecha tiene citoplasma abundante y un gran núcleo con cromatina laxa.

ganglios linfáticos, que actúan como barreras de defensa. La respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños puede provocar el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (linfadenopatía). Las infecciones que causan linfadenitis son muchas y diversas, y pueden ser agudas o crónicas. En la mayoría de los casos, el aspecto histológico de la reacción del ganglio linfático no es específico. Más adelante se describe por separado una forma diferenciada de linfadenitis que se presenta en la enfermedad por arañazo de gato.

Linfadenitis aguda inespecífica

Esta forma de linfadenitis puede estar presente de forma aislada en un grupo de ganglios que drenan una infección local o ser generalizada, como en las afecciones sistémicas de tipo infeccioso o inflamatorio.

MORFOLOGÍA

Los ganglios inflamados de la linfadenitis aguda inespecífica están tumefactos, son color gris-rojo y están ingurgitados. Histológicamente, existen **centros germinales grandes**, en los que se reconocen numerosas figuras mitóticas. Cuando la causa es un microorganismo piógeno, se ve un infiltrado neutrófilo alrededor de los folículos y dentro de los senos linfoides. En caso de infecciones graves, los centros de los folículos pueden sufrir necrosis, la cual evoluciona hasta formar un absceso.

Los ganglios afectados son dolorosos y pueden ser fluctuantes si el absceso es extenso. La piel que los recubre es roja y pueden aparecer senos de drenaje. Al controlar la infección, los ganglios linfáticos pueden recuperar su aspecto normal «en reposo» o quedar con cicatrices si sufren daños.

Linfadenitis crónica inespecífica

En función del agente causante, la linfadenitis crónica inespecífica puede adoptar uno de tres patrones: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical o histiocitosis sinusal.

MORFOLOGÍA

Hiperplasia folicular. Este patrón se presenta con procesos infecciosos o inflamatorios que activan los linfocitos B, que migran hacia los folículos de los linfocitos B y determinan una **reacción folicular (o del centro germinal)**. Los folículos reactivos contienen numerosos linfocitos B activados, linfocitos T dispersos y macrófagos fagocíticos que contienen restos nucleares (macrófagos con cuerpo teñible) y una red de células dendríticas foliculares presentadoras del antígeno. Las causas de la hiperplasia folicular comprenden la **artritis reumatoide**, la **toxoplasmosis** y la **infección por el VIH** en sus primeras fases. Esta forma de linfadenitis puede confundirse morfológicamente con un linfoma folicular (como se comenta más adelante). Los hallazgos que hacen sospechar la hiperplasia folicular son: 1) la conservación de la estructura del ganglio linfático; 2) la variación de la forma y del tamaño de los centros germinales; 3) la presencia de una mezcla de linfocitos del centro germinal con forma y tamaño variables, y 4) una actividad fagocítica y mitótica prominente en los centros germinales.

Hiperplasia paracortical. Este patrón se debe a reacciones inmunitarias relacionadas con las **regiones de los linfocitos T** del ganglio linfático. Cuando están activados, los linfocitos T parafooliculares se transforman en inmunoblastos proliferantes

grandes que pueden borrar los folículos de linfocitos B. En caso de **infecciones víricas** (como el VEB), después de ciertas **vacunas** (p. ej., frente a la viruela) y en las reacciones inmunitarias inducidas por **fármacos** (especialmente, fenitoína) puede existir hiperplasia paracortical.

Histiocitosis sinusal. Este patrón reactivo se caracteriza por la distensión y prominencia de los sinusoides linfáticos, debido a una intensa **hipertrofia de las células endoteliales de recubrimiento** y un **infiltrado de macrófagos (histiocitos)**. A menudo es posible observarlo en los ganglios linfáticos de drenaje de un cáncer y puede representar una respuesta inmunitaria al tumor o a sus productos.

Enfermedad por arañazo de gato

La enfermedad por arañazo de gato es una linfadenitis auto-limitada causada por la bacteria *Bartonella henselae*. Se trata, principalmente, de una enfermedad de la infancia, ya que el 90% de los pacientes tienen menos de 18 años de edad. Se manifiesta con linfadenopatía regional, más frecuentemente en las axilas y el cuello. El aumento de tamaño de los ganglios aparece aproximadamente 2 semanas después del arañazo de un felino o, con menor frecuencia, después de una lesión producida por una astilla o una espina. En ocasiones es posible encontrar un nódulo inflamatorio, una vesícula o una escara en el lugar de la lesión. En la mayoría de los casos, el aumento de tamaño del ganglio linfático involuciona en un período de 2-4 meses. En casos aislados puede aparecer encefalitis, osteomielitis o trombocitopenia.

MORFOLOGÍA

Las modificaciones ganglionares de la enfermedad por arañazo de gato son bastante características. Inicialmente se forman unos granulomas de tipo sarcoide, que después sufren necrosis central asociada a un infiltrado de neutrófilos. Esos **granulomas necrosantes irregulares estrellados** tienen un aspecto similar al que se observa en algunas otras infecciones, como el linfogranuloma venéreo. El microbio es extracelular y puede verse con tinciones de plata. El diagnóstico se basa en la anamnesis, con exposición a gatos, en los hallazgos clínicos característicos, en un resultado positivo en el estudio serológico de anticuerpos frente a *Bartonella* y en los cambios morfológicos característicos en los ganglios linfáticos.

PROLIFERACIONES NEOPLÁSICAS DE LOS LEUCOCITOS

Los tumores son los trastornos más importantes que podemos encontrar en los leucocitos. Se dividen en tres categorías generales, según el origen de las células tumorales:

- **Neoplasias linfoides**, incluidos los linfomas no hodgkinianos (LNH), los linfomas de Hodgkin, las leucemias linfocíticas, y las neoplasias de células plasmáticas y trastornos relacionados. En muchos casos, los tumores están formados por células que recuerdan alguna etapa normal de la diferenciación de los linfocitos, una característica que sirve como base para su clasificación.
- **Neoplasias mieloides**, que surgen de células progenitoras que dan lugar a elementos formados en sangre: granulocitos, eritrocitos y plaquetas. Las neoplasias mieloides se dividen en tres subcategorías claramente diferenciadas: *leucemias*

mieloides agudas, en las que las células progenitoras inmaduras se acumulan en la médula ósea; *síndromes mieloproliferativos*, en los que el incremento inadecuado de la producción de elementos sanguíneos formados hace que se eleven sus cifras en sangre, y *síndromes mielodisplásicos*, que típicamente se asocian a hematopoyesis ineficaz y citopenias.

- *Neoplasias histiocíticas*, que comprenden las lesiones proliferativas de macrófagos y células dendríticas. Especialmente interesante es el espectro de proliferaciones de las células de Langerhans (*histiocitosis de células de Langerhans*).

Neoplasias linfoides

Las numerosas neoplasias linfoides se caracterizan por una presentación clínica y un comportamiento muy variables, por lo que representan retos diagnósticos para los estudiantes y para los médicos en general. Algunas se manifiestan típicamente como *leucemias*, con afectación de la médula ósea y de la sangre periférica, mientras que otras tienden a manifestarse como *linfomas*, tumores que producen masas en los ganglios linfáticos o en otros tejidos. Por lo general, los *tumores de células plasmáticas* surgen en el hueso y se manifiestan como masas delimitadas que provocan síntomas sistémicos relacionados con la producción de una inmunoglobulina monoclonal completa o parcial. Aunque esas tendencias se reflejan en los nombres que reciben estas entidades, en realidad todas las neoplasias linfoides pueden diseminarse hacia los ganglios linfáticos y hacia varios tejidos de todo el cuerpo, en especial el hígado, el bazo, la médula ósea y la sangre periférica. Debido a su conducta clínica solapada, algunas neoplasias linfoides solo se pueden diferenciar con certeza por las características morfológicas y moleculares de las células tumorales. Dicho de otro modo, con fines diagnósticos y pronósticos, es más importante centrarse en cómo es la célula tumoral y no en dónde se encuentra en el paciente.

Se reconocen dos grupos generales de linfomas: los *linfomas de Hodgkin* y los *linfomas no hodgkinianos*. Aunque ambos se originan esencialmente en los tejidos linfoides, el linfoma de Hodgkin se diferencia por la existencia de unas células gigantes neoplásicas características, las células de Reed-Sternberg (v. más adelante), presentes en menor cantidad, con diferencia, que otras células inflamatorias no neoplásicas. El comportamiento biológico y el tratamiento clínico del linfoma de Hodgkin también difieren de los correspondientes a los LNH, por lo que su distinción tiene importancia práctica.

Históricamente, son pocas las áreas de patología que han despertado tanta controversia y confusión como la clasificación de las neoplasias linfoides, algo quizá inevitable, dada la complejidad intrínseca del sistema inmunitario, del que surgen. No obstante, se han hecho grandes avances en las últimas décadas y un grupo internacional formado por anatomopatólogos, biólogos moleculares y médicos, reunidos bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha propuesto una clasificación, ampliamente aceptada, basada en una combinación de características morfológicas, fenotípicas, genotípicas y clínicas. Antes de comentar esta clasificación, debemos considerar algunos principios básicos importantes:

- Los tumores de linfocitos B y T a menudo están formados por células cuyo crecimiento se ha detenido o que derivan de una etapa concreta de su proceso de diferenciación normal (fig. 11-13). El diagnóstico y la clasificación de esos tumores se basan principalmente en pruebas (de inmunohistoquímica o de citometría de flujo) que detectan antígenos (p. ej., linfocitos B o T y células NK) y marcadores de madurez específicos de cada estirpe. Por convención, muchos de esos marcadores se identifican por su número del grupo de diferenciación (o CD, del inglés *cluster of differentiation*).

- Los linfomas más frecuentes derivan de linfocitos B del centro germinal o de una zona posterior del mismo. Esta conclusión se extrae a partir del análisis molecular, que demuestra que la mayoría de los linfomas de linfocitos B han sufrido una hipermutación somática, un proceso confinado a los linfocitos B del centro germinal. Los linfocitos B normales del centro germinal también sufren un cambio de clase de inmunoglobulinas, un proceso que les permite expresar inmunoglobulinas distintas de la IgM. El cambio de clase y la hipermutación somática hacen que exista una mayor tendencia a que aparezcan formas erróneas del genoma con regulación inestable; es decir, los linfocitos B del centro germinal tienen un riesgo alto de sufrir mutaciones potencialmente transformadoras. De hecho, muchas de las translocaciones cromosómicas de repetición que se encuentran en los procesos malignos de los linfocitos B afectan a locus de la inmunoglobulina y parecen derivar de «accidentes» producidos durante un intento de diversificación de los genes de las inmunoglobulinas. A este respecto, cabe señalar que los linfocitos T maduros, que son genómicamente estables, dan lugar a linfomas con mucha menor frecuencia y que solo en raras ocasiones presentan translocaciones cromosómicas relacionadas con los locus de los receptores de los linfocitos T.
- Todas las neoplasias linfoides derivan de una única célula transformada y, por tanto, son clonales. Como se describe en el capítulo 4, cuando se diferencian los precursores de linfocitos B y T, reordenan sus genes de receptores antigénicos, con lo que se garantiza que cada linfocito elabore solo un receptor antígeno único. Como el reordenamiento del gen del receptor antigénico precede prácticamente siempre a la transformación, las células hijas derivadas de un progenitor maligno dado comparten la misma configuración del gen del receptor antigénico y sintetizan proteínas idénticas del receptor antigénico (ya sean inmunoglobulinas o receptores de linfocitos T). En consecuencia, se pueden utilizar los análisis de los genes del receptor antigénico y sus productos proteicos para diferenciar las neoplasias clonales de los procesos reactivos policlonales.
- Las neoplasias linfoides a menudo alteran la función inmunitaria normal. Pueden producirse fenómenos tanto de inmunodeficiencia (demostrada por el aumento de la susceptibilidad a la infección) como de autoinmunidad, en ocasiones en el mismo paciente. Irónicamente, los sujetos que presentan una inmunodeficiencia hereditaria o adquirida tienen un riesgo mayor de desarrollar determinadas neoplasias linfoides, en particular las asociadas a la infección por el VEB.
- Aunque con frecuencia los LNH se manifiestan en un tejido en particular, los métodos moleculares sensibles demuestran, en general, que el tumor está ampliamente diseminado en el momento del diagnóstico. En consecuencia, y con pocas excepciones, solo los tratamientos sistémicos son curativos. Por el contrario, el linfoma de Hodgkin a menudo surge en una única localización y se disemina siguiendo un patrón predecible hacia los grupos de ganglios linfáticos contiguos. Por este motivo, al inicio de su evolución, a veces se puede abordar con tratamiento local solo.

En la clasificación de las neoplasias linfoides de la OMS se tiene en cuenta la morfología, la célula de origen (determinada por el inmunofenotipo), las características clínicas y el genotipo (p. ej., cariotipo, presencia de genomas víricos) de cada entidad. Se recogen todas las neoplasias linfoides, incluidas las leucemias y el mieloma múltiple, y se clasifican en función de su origen en tres categorías principales: 1) tumores de los linfocitos B; 2) tumores de los linfocitos T y células NK, y 3) linfoma de Hodgkin.

En la *tabla 11-7* se presenta una versión actualizada de la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides. Como puede verse, las entidades diagnósticas son numerosas. En nuestro

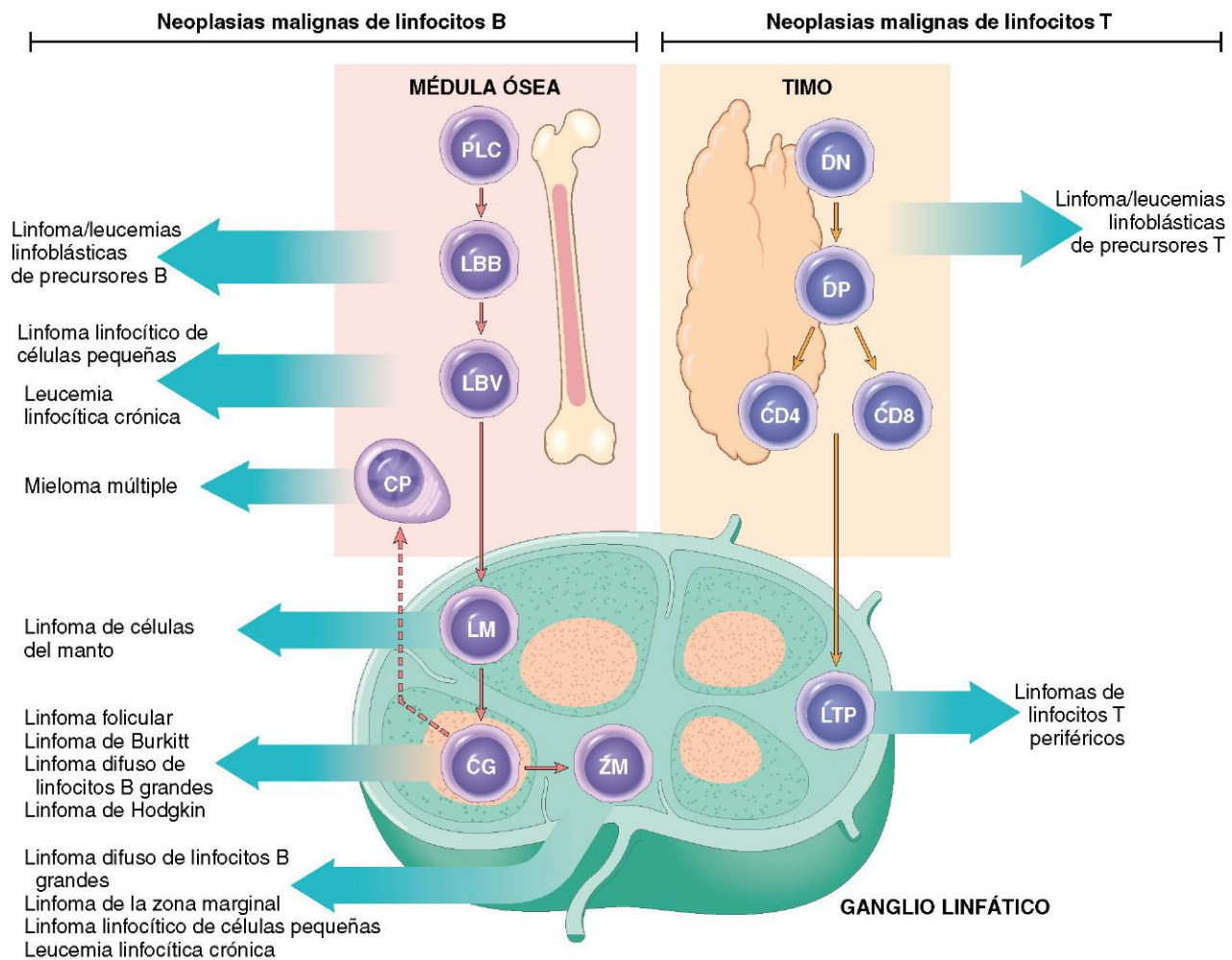


Figura 11-13 Origen de las neoplasias linfoides. Se muestran las etapas de diferenciación de linfocitos T y B, a partir de las cuales surgen cada uno de los tumores linfoides. CG, linfocito B del centro germinal; CP, célula plasmática; DN, linfocito pre-T CD4-/CD8- (doble negativo); DP, linfocito pre-T CD4+ /CD8+ (doble positivo); LBB, linfoblasto pre-B; LBV, linfocito B virgen; LM, linfocito B de la zona del manto; LTP, linfocito T periférico; PLC, progenitor linfocítico común; ZM, linfocito B de la zona marginal.

caso, el objetivo se centra en los siguientes subgrupos de neoplasias:

- Linfoma/leucemia linfoblástica de precursores de linfocitos B y T —denominados habitualmente leucemia linfoblástica aguda (LLA)—
- Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas
- Linfoma folicular
- Linfomas de células del manto
- Linfoma difuso de linfocitos B grandes
- Linfoma de Burkitt
- Mieloma múltiple y tumores de células plasmáticas relacionados
- Linfoma de Hodgkin

En conjunto, esas neoplasias constituyen más del 90% de los tumores linfoides que se ven en EE. UU.

Las características más sobresalientes de las leucemias linfoides, los linfomas no hodgkinianos y los tumores de células plasmáticas más frecuentes se resumen en la tabla 11-8. Los linfomas de Hodgkin se comentarán más adelante. Asimismo, en el comentario siguiente se describen algunas de las entidades poco frecuentes que se presentan con características clínico-patológicas diferenciadas.

Leucemia linfoblástica aguda/linfoma linfoblástico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico son tumores agresivos compuestos por linfocitos inmaduros (linfoblastos) que afectan predominantemente a niños y adultos jóvenes. Los distintos tumores linfoblásticos son morfológicamente indistinguibles, a menudo causan signos y síntomas similares, y su tratamiento es parecido. Por tanto, esos tumores se considerarán juntos a continuación.

Al igual que los precursores de los linfocitos B se desarrollan normalmente dentro de la médula ósea, los tumores de linfocitos pre-B se manifiestan, por lo general, en la médula ósea y en sangre periférica, como las leucemias. De igual modo, los tumores de linfocitos pre-T suelen manifestarse como masas que afectan al timo, al lugar habitual de diferenciación temprana de los linfocitos T. No obstante, los «linfomas» de linfocitos pre-T a menudo evolucionan con rapidez a la fase leucémica, mientras que otros tumores de linfocitos pre-T parecen afectar solo a la médula ósea en su presentación. Por tanto, *los tumores de linfocitos pre-B y pre-T generalmente adoptan el aspecto clínico de una LLA en algún momento durante su evolución*. Como grupo, los LLA suponen el 80% de las leucemias infantiles, alcanzan su máximo de incidencia a los 4 años y, en la mayoría de los casos, se originan en linfocitos pre-B. Los tumores de linfocitos pre-T son más frecuentes en hombres de entre 15 y 20 años de edad.

Tabla 11-7 Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides*

Neoplasias malignas de precursores de linfocitos B
<i>Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos B (LLA-B)</i>
Neoplasias de linfocitos B periféricos
<i>Leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) de linfocitos B</i>
<i>Leucemia prolinfocítica de linfocitos B</i>
<i>Linfoma linfoplasmocítico</i>
<i>Linfomas de células del manto</i>
<i>Linfoma folicular</i>
<i>Linfoma extraganglionar de la zona marginal</i>
<i>Linfoma esplénico y ganglionar de la zona marginal</i>
<i>Tricoleucemia</i>
<i>Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas</i>
<i>Linfoma difuso de linfocitos B grandes (varios subtipos)</i>
<i>Linfoma de Burkitt</i>
Neoplasias de precursores de linfocitos T
<i>Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos T (LLA-T)</i>
Neoplasias de linfocitos T/células NK periféricos
<i>Leucemia prolinfocítica de linfocitos T</i>
<i>Leucemia linfocítica de linfocitos T granulares</i>
<i>Micosis fungoide/síndrome de Sézary</i>
<i>Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar</i>
<i>Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T</i>
<i>Linfoma anaplásico de células grandes</i>
<i>Linfoma de linfocitos T tipo enteropatía</i>
<i>Linfoma de linfocitos T tipo paniculitis</i>
<i>Linfoma de linfocitos T $\gamma\delta$ hepatoesplénico</i>
<i>Linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto</i>
<i>Linfoma extraganglionar de células NK/linfocitos T</i>
<i>Leucemia agresiva de células NK</i>
Linfoma de Hodgkin
<i>Esclerosis nodular</i>
<i>Celularidad mixta</i>
<i>Rico en linfocitos</i>
<i>Depleción linfocítica</i>
<i>Predominio linfocítico nodular</i>

*En cursiva se indican los tumores linfoides más frecuentes.

NK, citotóxicas naturales (del inglés *natural killer*); OMS, Organización Mundial de la Salud.

La patogenia, los resultados del laboratorio y las características clínicas de la LLA son muy parecidos a los de la leucemia mieloide aguda (LMA), el otro tipo importante de leucemia aguda. Ante tales similitudes, primero, se revisarán las características comunes a las leucemias agudas y, a continuación, se comentarán las específicas de la LLA.

PATOGENIA

El defecto patógeno principal de la leucemia aguda y del linfoma linfoblástico es el bloqueo de la diferenciación. Esta «parada de la maduración» se relaciona con **mutaciones adquiridas de factores de transcripción específicos que regulan la diferenciación de progenitores inmaduros linfoides o mieloides**. La diferenciación normal de los linfocitos B y T y de las células mieloides está regulada por factores de transcripción específicos de cada estirpe. Por tanto, los genes del factor de transcripción mutados que se encuentran en las leucemias agudas derivan de cada una de esas estirpes y también son diferentes. Los genes mutados con mayor frecuencia con respecto a factores de transcripción son *TEL1*, *AML1*, *E2A*, *PAX5* y *EBF* en las LLA originadas en linfocitos B (LLA-B), y *TAL1* y *NOTCH1* en las LLA de linfocitos T (LLA-T).

Las leucemias agudas también se asocian a mutaciones complementarias adquiridas que permiten la proliferación de las células tumorales de forma independiente de la presencia de factores de crecimiento. En la LLA-B, una de las mutaciones más importantes de este tipo es un gen de fusión *BCR-ABL* creado por una translocación (9;22) (el denominado cromosoma Filadelfia [Ph], en honor a la ciudad en la que fue descubierto). Como se comenta más adelante, esa misma translocación se encuentra también en la leucemia mieloide crónica (LMC). El gen de fusión *BCR-ABL* codifica una tirosina cinasa *BCR-ABL* que activa constitutivamente las mismas vías que normalmente son estimuladas por factores de crecimiento. Algunas LLA-T se asocian a un gen de fusión *ABL* diferente, *NUP214-ABL*, que tiene consecuencias funcionales parecidas a las del gen *BCR-ABL*.

En los tumores que se manifiestan como «leucemias», los blastos que se acumulan en la médula ósea suprimen el crecimiento de las células hematopoyéticas normales por el desplazamiento físico y por otros mecanismos poco conocidos. Finalmente, esta supresión produce insuficiencia medular, responsable de las principales manifestaciones clínicas. En consecuencia, el objetivo terapéutico es reducir lo suficiente el clon leucémico, de forma que la hematopoyesis normal pueda reiniciarse.

Características clínicas de las leucemias agudas

Las leucemias agudas tienen las siguientes características:

- **Inicio brusco y florido.** La mayoría de los pacientes solicitan asistencia médica en los 3 meses siguientes al inicio de los síntomas.
- **Signos y síntomas clínicos relacionados con la supresión de la función medular,** con cansancio (debido a la anemia), fiebre (que refleja las infecciones que se producen como consecuencia de la neutropenia) y hemorragias (petequias, equimosis, epistaxis, encías hemorrágicas) secundarias a la trombocitopenia
- **Dolor y sensibilidad en huesos,** como consecuencia de la expansión medular y de la infiltración subperióstica
- **Linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y hepatomegalia debidas a la diseminación de las células leucémicas.** Son más pronunciadas en la LLA que en la LMA.
- **Manifestaciones del sistema nervioso central,** con cefalea, vómitos y parálisis nerviosas, como consecuencia de la diseminación meníngea. Son más frecuentes en niños que en adultos y en la LLA que en la LMA.

Resultados de laboratorio en las leucemias agudas

El diagnóstico de la leucemia aguda se basa en la identificación de los blastos. En ocasiones, la sangre periférica no contiene blastos (leucemia aleucémica) y el diagnóstico se puede establecer solo después del estudio de la médula ósea.

La cifra de leucocitos es variable; puede ser mayor de 100.000 células/ μ l, pero en la mitad de los casos es menor de 10.000 células/ μ l. La anemia casi siempre está presente, y la cifra de plaquetas es menor de 100.000/ μ l. La neutropenia es otro hallazgo frecuente.

MORFOLOGÍA

Dadas las diferencias en la respuesta al tratamiento, en la práctica es muy importante distinguir la LLA de la LMA. Por definición, los blastos en la LLA suponen más del 25% de la celularidad medular. En las preparaciones teñidas con Wright-Giemsa, los linfoblastos presentan una cromatina

Tabla 11-8 Características de las leucemias linfoides, linfomas no hodgkinianos y tumores de células plasmáticas más frecuentes

Entidad clínica	Frecuencia	Morfología más llamativa	Inmunofenotipo	Comentarios
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B	85% de las leucemias agudas de la infancia	Linfoblastos con núcleo irregular; cromatina condensada, nucléolos pequeños y escasos, citoplasma sin gránulos	Linfocitos B TdT+ inmaduros (CD19+, expresión variable de otros marcadores de linfocitos B)	Por lo general, se manifiesta como leucemia aguda; menos frecuente en adultos; el pronóstico se predice por el cariotipo
Leucemia/linfoma de precursores de linfocitos T	15% de las leucemias agudas de la infancia; 40% de los linfomas de la infancia	Idéntica a la leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B	Linfocitos T TdT+ inmaduros (CD2+, CD7+, expresión variable de otros marcadores de linfocitos T)	Más frecuente en adolescentes del sexo masculino; a menudo se manifiesta como una masa mediastínica asociada a mutaciones <i>NOTCH1</i>
Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica	3-4% de los linfomas del adulto; 30% de todas las leucemias	Linfocitos pequeños en reposo mezclados con una cantidad variable de células activadas grandes; borrado difuso de los ganglios linfáticos	Linfocitos B CD5+ que expresan inmunoglobulinas de superficie	Se presenta en adultos mayores; por lo general, afecta a los ganglios, a la médula y al bazo; la mayoría de los pacientes tienen afectación de sangre periférica; curso indolente
Linfoma folicular	40% de los linfomas del adulto	Células «hendidadas» pequeñas frecuentes, mezcladas con células grandes; el patrón de crecimiento es normalmente nodular (folicular)	Linfocitos B maduros CD10+, BCL2+ que expresan inmunoglobulinas de superficie	Se presenta en adultos mayores; por lo general, afecta a los ganglios, a la médula y al bazo; se asocia a t(14;18); curso indolente
Linfomas de células del manto	3-4% de los linfomas del adulto	Linfocitos irregulares de tamaño pequeño o intermedio que crecen con un patrón difuso	Linfocitos B CD5+ maduros que expresan ciclina D1 y tienen Ig en su superficie	Se presenta principalmente en hombres mayores; por lo general afecta a los ganglios, a la médula, al bazo y al tubo digestivo; la t(11;14) es característica; agresividad moderada
Linfoma extraganglionar de la zona marginal	~5% de los linfomas del adulto	Linfocitos B malignos que se alojan en el epitelio, creando «lesiones linfoepiteliales»	Linfocitos B maduros CD5-, CD10-, con inmunoglobulinas de superficie	Se presenta con frecuencia en localizaciones extraganglionares afectadas por una inflamación crónica; curso muy indolente; se puede curar mediante resección local
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	40-50% de los linfomas del adulto	Variable; la mayoría parecen linfocitos B grandes del centro germinal; patrón de crecimiento difuso	Linfocitos B maduros con expresión variable de CD10 e inmunoglobulinas de superficie	Se presenta en todos los grupos de edad, pero es más frecuente en adultos mayores; surge a menudo en localizaciones extraganglionares; curso agresivo
Linfoma de Burkitt	<1% de los linfomas diagnosticados en EE. UU.	Células linfoides redondeadas de tamaño intermedio con varios nucléolos; el patrón de crecimiento difuso asociado a apoptosis produce un aspecto en «cielo estrellado»	Linfocitos B maduros CD10+ que expresan inmunoglobulinas de superficie	Endémico en África, esporádico en otros lugares; se asocia a inmunodepresión y VEB (en un subgrupo de casos); afecta predominantemente a niños; a menudo se manifiesta con afectación visceral; curso muy agresivo
Plasmocitoma/mieloma de células plasmáticas	Neoplasia linfóide más frecuente en adultos mayores	Células plasmáticas en sábanas, en ocasiones con nucléolos prominentes o inclusiones que contienen inmunoglobulinas	Células plasmáticas con diferenciación terminal que contienen inmunoglobulinas citoplasmáticas	El mieloma se manifiesta como enfermedad ósea diseminada, a menudo con lesiones líticas destructivas; son frecuentes la hipercalcemia, la insuficiencia renal y las infecciones bacterianas
Micosis fungoide	Proceso maligno linfóide cutáneo más frecuente	En la mayoría de los casos, las células linfoides pequeñas tienen núcleos intensamente lobulados; las células infiltran a menudo la epidermis (microabscesos de Pautrier)	Linfocitos T CD4+ maduros	Se manifiesta con afectación cutánea localizada o más generalizada; curso normalmente indolente <i>Síndrome de Sézary</i> : variante más agresiva que se caracteriza por eritema cutáneo difuso y afectación de sangre periférica
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin otra especificación (SOE)	Linfoma de linfocitos T más frecuente en el adulto	Variable; por lo general, un espectro de células linfoides de pequeñas a grandes	Fenotipo de linfocitos T maduros (CD3+)	Probablemente abarca varios tumores infrecuentes; a menudo están diseminados y, en general, son agresivos

TdT, desoxinucleotidilo transferasa terminal; VEB, virus de Epstein-Barr.

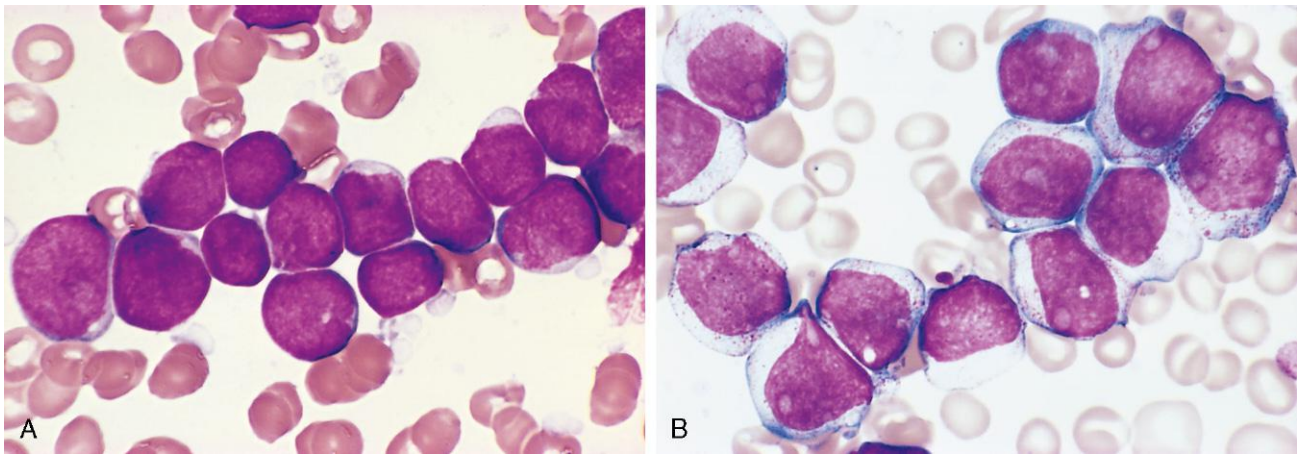


Figura 11-14 Comparación morfológica entre los linfoblastos y los mieloblastos. **A.** Leucemia/linfoma linfoblástico. Los linfoblastos tienen una cromatina nuclear condensada, nucléolos pequeños y un citoplasma escaso sin gránulos. **B.** Leucemia mieloide aguda. Los mieloblastos tienen una cromatina nuclear tenue, nucléolos prominentes y gránulos citoplasmáticos azurófilos finos.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

gruesa en cúmulos, uno o dos nucléolos y un citoplasma escaso sin gránulos (fig. 11-14, A), mientras que los mieloblastos tienen núcleos con cromatina más fina y más citoplasma, que a menudo contiene gránulos (fig. 11-14, B). Con frecuencia, los linfoblastos también contienen gránulos citoplasmáticos de glucógeno, que son positivos con ácido peryódico y colorante de Schiff, mientras que los mieloblastos a menudo son positivos con peroxidasa.

Al completar este «breve comentario» sobre la leucemia aguda, nuestro objetivo se centra ahora en la LLA. Las LMA se comentan más adelante.

Características genéticas. Aproximadamente el 90% de las LLA presentan anomalías cariotípicas no aleatorias. Los tumores de linfocitos pre-B más frecuentes en la infancia muestran hiperdiploidía (más de 50 cromosomas/célula) y una translocación críptica (12;21) que afecta a los genes *TEL1* y *AML1*, mientras que en torno al 25% de los tumores de linfocitos pre-B del adulto alojan una translocación (9;22) que incluye los genes *ABL* y *BCR*. Los tumores de linfocitos pre-T se asocian a diversas aberraciones cromosómicas, incluidas las translocaciones frecuentes que afectan a los locus del receptor de linfocitos T y a genes de factores de transcripción, como *TAL1*.

Características inmunofenotípicas. La inmunofenotipificación es muy útil para la subtipificación de tumores linfoblásticos y para distinguirlos de las LMA. La desoxinucleotidilo transferasa terminal (TdT), una enzima que se expresa específicamente en linfocitos pre-B y pre-T, está presente en más del 95% de los casos. La posterior subtipificación de la LLA en los tipos pre-B y pre-T se basa en la tinción de marcadores específicos de estirpe, como CD19 (linfocitos B) y CD3 (linfocitos T).

Pronóstico

El tratamiento de la LLA infantil es una de las historias de mayor éxito en oncología. Los niños de 2 a 10 años de edad tienen mejor pronóstico, y la curación se logra hasta en el 80% de los casos con quimioterapia intensiva. Otros grupos de pacientes evolucionan menos favorablemente. Entre las variables que se correlacionan con una peor evolución se encuentran el sexo, una edad menor de 2 años o mayor de 10, una cifra alta de leucocitos en el momento del diagnóstico y signos moleculares de enfermedad persistente en el día 28 de tratamiento. Las diferencias en la frecuencia de varias anomalías del cariotipo, dependen-

tes de la edad, explican gran parte de la relación entre la edad y la evolución. Los tumores con aberraciones cromosómicas de «buen pronóstico» (como t[12;21] y la hiperdiploidía) son frecuentes en el grupo de edad de 2 a 10 años. Por el contrario, los reordenamientos del gen *MLL* o la presencia de un gen de fusión *BCR-ABL*, asociados ambos a una mala evolución de los tumores de linfocitos B, son más frecuentes en niños menores de 2 años de edad y en adultos, respectivamente. Ninguno de los reordenamientos cromosómicos que se encuentran en tumores de linfocitos pre-T predice su evolución.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas

La leucemia linfocítica crónica (LLC) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) son entidades esencialmente idénticas, que difieren solo en la extensión de la afectación de la sangre periférica. De una forma un tanto arbitraria, si la cifra de linfocitos en sangre periférica es mayor de 4.000 células/ μ l, el paciente es diagnosticado de LLC, y si no lo es, se establece el diagnóstico de LLP. La mayoría de los sujetos con neoplasias linfoides encajan en los criterios diagnósticos de LLC, que es la leucemia más frecuente en adultos en países occidentales. Por el contrario, el LLP representa solo el 4% de los LNH. Por motivos que se desconocen, la LLC/LLP es mucho menos frecuente en Asia.

PATOGENIA

La LLC/LLP es un tumor indolente de crecimiento lento, lo que indica que, en esta enfermedad, es más importante el aumento de la supervivencia de las células tumorales que su proliferación. De acuerdo con esta idea, las **células tumorales contienen concentraciones altas de BCL2**, una proteína que inhibe la apoptosis (v. capítulos 1 y 5). A diferencia del linfoma folicular (como se comenta más adelante), el gen *BCL2* no ha sufrido un reordenamiento. Algunos datos indican que el gen *BCL2* está regulado positivamente en las células tumorales como consecuencia de la pérdida de varios micro-ARN reguladores que se codifican en el cromosoma 13.

Otro importante aspecto patógeno de la LLC/LLP es la **desregulación inmunitaria**. Por mecanismos que no se comprenden, la acumulación de células de LLC/LLP suprime la función normal de los linfocitos B, lo que a menudo da lugar a un **hipogammaglobulinemia**. Paradójicamente, el 15% de los

pacientes presentan autoanticuerpos frente a sus propios eritrocitos o plaquetas. Cuando aparecen, los linfocitos B cercanos no malignos elaboran autoanticuerpos, lo que indica que las células tumorales alteran de algún modo la tolerancia inmunitaria. A medida que pasa el tiempo, las células tumorales tienden a desplazar los elementos medulares normales, con lo que provocan anemia, neutropenia y, posiblemente, trombocitopenia.

MORFOLOGÍA

En la LLP/LLP, las sábanas de linfocitos pequeños y focos dispersos y mal definidos de células más grandes que se dividen activamente borran difusamente los ganglios linfáticos afectados (fig. 11-15, A). Las células predominantes son linfocitos pequeños en reposo con núcleos oscuros y redondos y citoplasma escaso (fig. 11-15, B). Los focos de células con actividad mitótica se denominan **centros de proliferación** y son patognomónicos de la LLC/LLP. Además de los ganglios linfáticos, en casi todos los casos hay afectación de la médula ósea, del bazo y del hígado. En la mayoría de los pacientes se detecta una **linfocitosis** absoluta con linfocitos pequeños de aspecto maduro. Las células

tumorales circulantes son frágiles y a menudo se rompen durante la preparación del frotis, produciendo así las **células rotas** características. Por lo general, en el frotis sanguíneo se observan cantidades variables de linfocitos activados más grandes.

Características inmunofenotípicas y genéticas. La LLC/LLP es una neoplasia de linfocitos B maduros que expresan los marcadores linfocíticos pan-B CD19, CD20 y CD23, así como cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas de superficie. Las células tumorales también expresan CD5, una pista diagnóstica útil, ya que, de los linfomas de linfocitos B, solo la LLC/LLP y los linfomas de células del manto (como se comenta más adelante) suelen expresar CD5. Aproximadamente el 50% de los tumores tienen anomalías cariotípicas, de entre las cuales las más frecuentes son la trisomía 12 y las deleciones de cromosomas 11, 13 y 17. La «secuenciación profunda» de los genomas de las células de la LLC/LLP ha identificado mutaciones activadoras en el receptor Notch1 de un subgrupo de casos, lo que permite predecir una peor evolución. A diferencia de otras neoplasias malignas de linfocitos B, las translocaciones cromosómicas son infrecuentes.

Características clínicas

Cuando se detecta por primera vez, la LLC/LLP a menudo es asintomática. Los signos y síntomas clínicos más frecuentes no son específicos y consisten en fatigabilidad fácil, pérdida de peso y anorexia. Hay *linfadenopatía* generalizada y *hepatoesplenomegalia* en el 50-60% de los pacientes. La cifra de leucocitos puede estar aumentada solo ligeramente (en la LLP) o superar las 200.000 células/ μ l. La *hipogammaglobulinemia* se desarrolla en más del 50% de los pacientes, por lo general al final de la evolución, y provoca una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas. Con menor frecuencia, se observan *anemia hemolítica autoinmunitaria* y *trombocitopenia*. La evolución y el pronóstico son muy variables. Muchos pacientes viven más de 10 años después del diagnóstico y mueren por causas no relacionadas. No obstante, la mediana de supervivencia es de 4 a 6 años y, con el tiempo, la LLC/LLP tiende a transformarse en otros tumores más agresivos similares a una leucemia prolinfocítica o a un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Una vez que se produce la transformación, la mediana de supervivencia es inferior a 1 año.

Linfoma folicular

Este tumor, relativamente frecuente, constituye el 40% de los LNH del adulto en EE. UU. Al igual que la LLC/LLP, es mucho menos habitual en poblaciones asiáticas.

PATOGENIA

Como en la LLC/LLP, las células neoplásicas típicamente expresan la proteína BCL2, que está ausente en los linfocitos B del centro germinal normal. **Más del 85% de los tumores tienen una translocación (14;18) característica**, que fusiona el gen *BCL2* del cromosoma 18 con el locus *IgH* del cromosoma 14. Este reordenamiento cromosómico explica la «sobrexpresión» inadecuada de la proteína BCL2 en las células tumorales y contribuye a la supervivencia de la célula tumoral. La secuenciación del genoma completo de los linfomas foliculares ha permitido identificar la presencia de mutaciones con pérdida de función en varios genes que codifican los complejos histonas-acetil transferasas en un tercio de los casos, lo que indica que los cambios epigénéticos también contribuyen a la génesis de estos tumores.

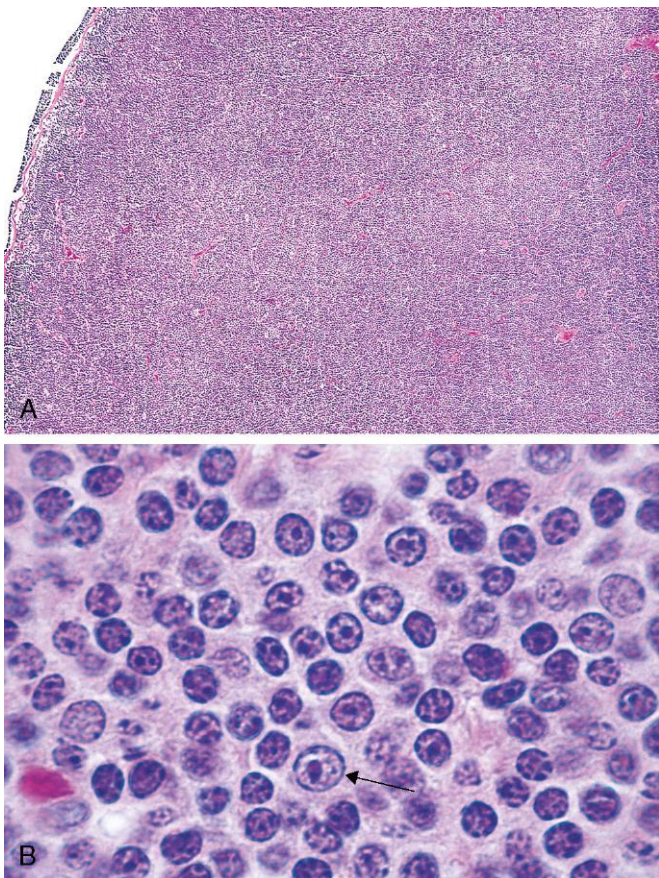


Figura 11-15 Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica: ganglio linfático. **A.** Imagen a bajo aumento que muestra el borrado difuso de la estructura ganglionar. **B.** A gran aumento, la mayoría de las células tumorales tienen el aspecto de linfocitos redondos pequeños. En este campo también se puede ver un «proliferocito», una célula más grande con un nucléolo en posición central (flecha).

(A, por cortesía del Dr. José Hernández, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

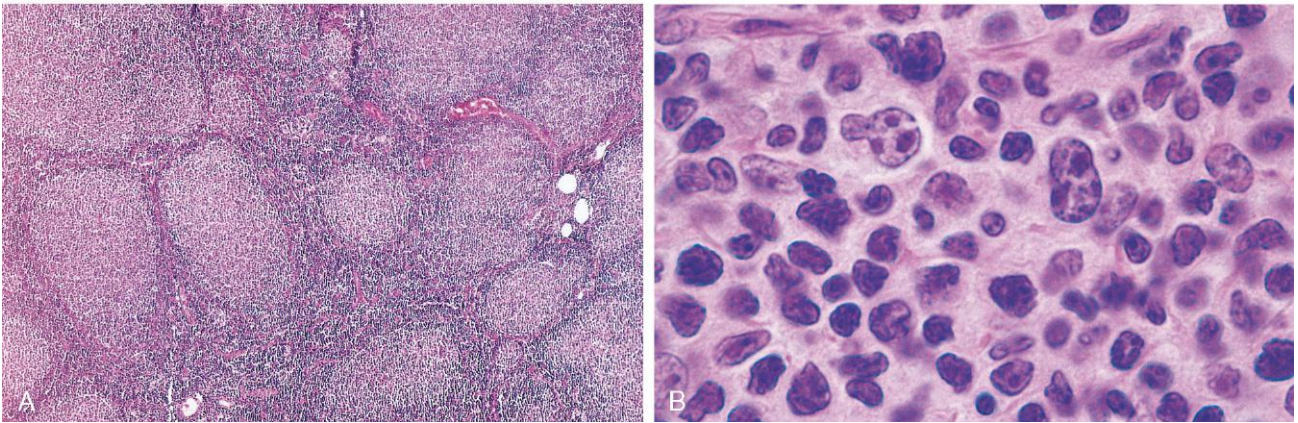


Figura 11-16 Linfoma folicular: ganglio linfático. **A.** Se aprecian agregados nodulares de las células del linfoma por todo el campo. **B.** A gran aumento, las células linfoides pequeñas con cromatina condensada y un núcleo irregular o hendido (centrocitos) están mezcladas con una población de células más grandes con nucléolos (centroblastos).

(A, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGÍA

Los ganglios linfáticos sufren un proceso de borrado por la **proliferación nodular** diferenciada (fig. 11-16, A). Las células tumorales se parecen a linfocitos B de centros germinales normales. Con mayor frecuencia, las células neoplásicas predominantes son algo mayores que los linfocitos en reposo, que presentan núcleos angulares «segmentados» con prominentes hendiduras y plegamientos lineales (fig. 11-16, B). La cromatina nuclear es gruesa y condensada, y los nucléolos son indiferenciados. Esas células pequeñas hendidas están mezcladas con un número variable de células más grandes con cromatina vesicular, varios nucléolos y escaso citoplasma. En la mayoría de los tumores, las células más grandes son un componente menor de la celularidad global, las mitosis son infrecuentes y no se ven células necróticas aisladas (células que sufren apoptosis). Esas características ayudan a distinguir el linfoma folicular de la hiperplasia folicular, en la cual las mitosis y las apoptosis son prominentes. No es frecuente que predominen células más grandes, un patrón histológico que se correlaciona con un comportamiento clínico más agresivo.

Características inmunofenotípicas. Esos tumores expresan marcadores linfocíticos pan-B (CD19 y CD20), CD10 y BCL6, un factor de transcripción necesario para la aparición de linfocitos B del centro germinal.

Características clínicas

El linfoma folicular se presenta principalmente en adultos mayores de 50 años de edad y afecta por igual a ambos sexos. Por lo general, se manifiesta como una *linfadenopatía generalizada indolora*. La médula ósea casi siempre está afectada en el momento del diagnóstico, mientras que la enfermedad visceral es infrecuente. Si bien la evolución natural es prolongada (mediana de supervivencia: 7 a 9 años), *el linfoma folicular no tiene curación*, una característica desafortunada compartida por la mayoría de los demás procesos malignos linfoides relativamente indolentes. En consecuencia, el tratamiento con fármacos citotóxicos y rituximab (anticuerpo anti-CD20) se reserva para los casos con enfermedad sintomática voluminosa. En el 40% de los pacientes el linfoma folicular evoluciona a un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Esta transformación es un acontecimiento de mal

pronóstico, ya que los tumores que surgen de tales conversiones son mucho menos curables que el linfoma difuso de linfocitos B grandes *de novo*, que se describe más adelante.

Linfomas de células del manto

Los linfomas de las células del manto constan de células que se parecen a los linfocitos B vírgenes que se encuentran en las zonas del manto de los folículos linfoides normales. Representan aproximadamente el 4% de todos los LNH y se presentan principalmente en hombres mayores de 50 años de edad.

MORFOLOGÍA

Los linfomas de las células del manto pueden afectar a los ganglios linfáticos siguiendo un patrón difuso o vagamente nodular. Las células tumorales son algo más grandes que los linfocitos normales y tienen un núcleo irregular, nucléolos que pasan desapercibidos y un citoplasma escaso. Con menor frecuencia, las células son más grandes y morfológicamente se parecen a linfoblastos. La médula ósea está afectada en la mayoría de los casos, y la sangre periférica, aproximadamente en un 20%. El tumor se origina a veces en el tubo digestivo y a menudo se manifiesta como nódulos multifocales en la submucosa que macroscópicamente parecen pólipos (poliposis linfomatoide).

Características inmunofenotípicas y genéticas. Casi todos los tumores tienen una translocación (11;14) que fusiona el gen de ciclina D1 con el locus IgH. Esta translocación altera la regulación de la expresión de la ciclina D1, un regulador del ciclo celular (v. capítulo 5) que parece ser un mediador importante del crecimiento incontrolado de las células tumorales. Las células tumorales coexpresan en su superficie IgM e IgD, antígenos linfocíticos pan-B (CD19 y CD20) y CD5. Los linfomas de células del manto se distinguen más fácilmente de la LLC/LLP por la ausencia de centros de proliferación y por la presencia de proteína ciclina D1.

Características clínicas

La mayoría de los pacientes presentan cansancio y linfadenopatías, y la enfermedad ya está generalizada, con afectación de la médula ósea, del bazo, del hígado y (a menudo) del tubo digestivo. Esos tumores son moderadamente agresivos e incurables. La mediana de supervivencia es de 3 a 5 años.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma difuso de linfocitos B grandes es el tipo más frecuente de linfoma en los adultos, siendo responsable de aproximadamente el 50% de los LNH en ellos. Comprende varios subtipos que comparten una evolución natural agresiva.

PATOGENIA

Aproximadamente un tercio de los tumores tienen reordenamientos del gen *BCL6*, que se localiza en el cromosoma 3q27, y una fracción incluso mayor de tumores presentan mutaciones en el punto de activación del promotor de *BCL6*. Ambas aberraciones dan lugar a un aumento de las concentraciones de la proteína *BCL6*, un importante regulador de la transcripción de la expresión genética de los linfocitos B del centro germinal. Otro 30% de los tumores tienen una translocación (14;18) que afecta al gen *BCL2*, lo que da lugar a la sobreexpresión de la proteína *BCL2*. Algunos de estos tumores pueden representar linfomas foliculares «transformados». De hecho, al igual que sucede en el linfoma folicular, un tercio de los linfomas difusos de linfocitos B grandes presentan mutaciones con pérdida de función en genes que codifican la histona-acetil transferasa, lo que indicaría su posible participación en las alteraciones epigénicas de este tumor.

MORFOLOGÍA

Los linfocitos B neoplásicos son grandes (al menos, tres o cuatro veces mayores que el tamaño de los linfocitos en reposo), con un aspecto que varía en cada tumor. En muchos tumores predominan células con perfiles nucleares redondos u ovalados, cromatina laxa, varios nucléolos diferenciados y pequeñas cantidades de citoplasma pálido (fig. 11-17). En otros tumores, las células tienen un núcleo vesiculoso redondo o multilobulado, uno o dos nucléolos prominentes en posición central y un citoplasma abundante, pálido o basófilo. En ocasiones, las células tumorales son muy anaplásicas y comprenden células tumorales gigantes que se parecen a las de Reed-Sternberg, las células malignas del linfoma de Hodgkin.

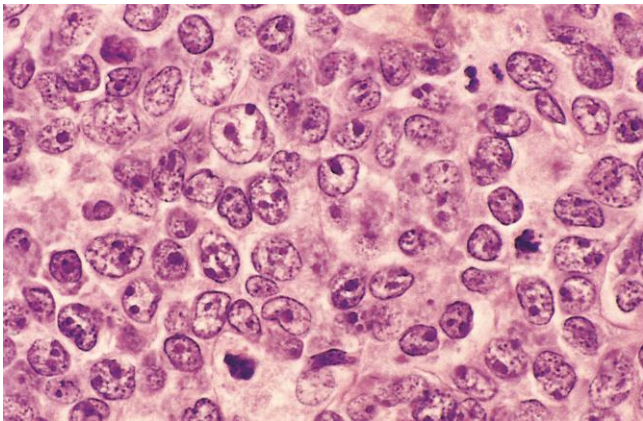


Figura 11-17 Linfoma difuso de linfocitos B grandes: ganglio linfático. Las células tumorales tienen núcleos grandes con cromatina laxa y nucléolos prominentes.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características inmunofenotípicas. Esos tumores de linfocitos B maduros expresan antígenos linfocíticos pan-B, como CD19 y CD20. Muchos expresan también IgM o IgG en su superficie, con expresión variable de otros antígenos (p. ej., CD10 o *BCL2*).

Subtipos del linfoma difuso de linfocitos B grandes. En la categoría de linfomas difusos de linfocitos B grandes se engloban varios subtipos clínico-patológicos diferenciados. Los *linfomas difusos de linfocitos B grandes asociados al VEB* surgen en el entorno de un síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida), inmunodepresión patógena (p. ej., en receptores de un trasplante) y en la tercera edad. Después de un trasplante, esos tumores a menudo comienzan como proliferaciones policlonales de linfocitos B dirigidas por el VEB, que pueden regresar si se restaura la función inmunitaria. En caso contrario, la transformación a linfoma de linfocito B grande clonal se observa tras varias semanas o meses. El *virus del herpes del sarcoma de Kaposi* (VHSK), también denominado *virus del herpes humano tipo 8* (VHH-8), se asocia a los infrecuentes *linfomas primarios de los derrames*, que pueden surgir en la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo. Esos linfomas están infectados de forma latente por VHSK, que codifica proteínas homólogas a varias oncoproteínas conocidas, incluida la ciclina D1, y su aparición se limita a huéspedes inmunodeprimidos. Cabe destacar que el VHSK también se asocia al sarcoma de Kaposi en pacientes con sida (v. capítulos 4 y 9). El *linfoma mediastínico de linfocitos B grandes* se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y muestra predilección por su diseminación hacia las vísceras abdominales y el sistema nervioso central.

Características clínicas

Aunque la mediana de edad en la presentación es en torno a los 60 años, los linfomas difusos de linfocitos B grandes pueden aparecer a cualquier edad. Representan aproximadamente el 15% de los linfomas de la infancia. Los pacientes presentan una masa, a menudo asintomática, que crece con rapidez en una o varias localizaciones. *Las presentaciones extraganglionares son frecuentes.* Aunque el tubo digestivo y el cerebro se encuentran entre las localizaciones extraganglionares más habituales, los tumores pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano o tejido. A diferencia de los linfomas más indolentes (p. ej., linfoma folicular), la afectación del hígado, del bazo y de la médula ósea no es frecuente en el momento del diagnóstico.

Sin tratamiento, los linfomas de linfocitos B grandes difusos son agresivos y rápidamente mortales. Con la combinación intensiva de quimioterapia e inmunoterapia con anti-CD20 se consiguen remisiones completas en el 60-80% de los pacientes. De ellos, aproximadamente el 50% se mantienen sin enfermedad y parecen estar curados. Para los casos que no son tan afortunados, existen otros tratamientos intensivos (p. ej., quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre hematopoyéticas) que ofrecen alguna esperanza. La obtención del perfil molecular de estos tumores mediante microsondas permite predecir la respuesta a los tratamientos actuales y se utiliza para identificar nuevos abordajes terapéuticos dirigidos.

Linfoma de Burkitt

El linfoma de Burkitt es endémico en algunas zonas de África y se presenta esporádicamente en otras áreas, como EE. UU. Histológicamente, la enfermedad africana y la que se presenta en zonas no endémicas son idénticas, aunque existen diferencias clínicas y virológicas.

PATOGENIA

El linfoma de Burkitt se asocia de forma intensa a translocaciones que afectan al gen *MYC* en el cromosoma 8.

La mayoría de las translocaciones implican la fusión del gen *MYC* con el gen *IgH* en el cromosoma 14, aunque también se observan

translocaciones variantes que afectan a los locus de las cadenas ligeras κ y λ en los cromosomas 2 y 22, respectivamente. El resultado neto en ambos casos es el mismo —alteración de la regulación y sobreexpresión de la proteína MYC—. La función en la transformación se comenta en el capítulo 5. Las células tumorales presentan una infección latente por el VEB en la mayoría de los casos endémicos y aproximadamente en el 20% de los esporádicos, aunque la función del VEB en la génesis de este tumor sigue siendo incierta.

MORFOLOGÍA

Las células tumorales tienen un tamaño intermedio, núcleos redondos u ovalados y entre dos y cinco nucléolos distintos (fig. 11-18). Existe una cantidad moderada de citoplasma basófilo o anfófilo que a menudo contiene vacuolas pequeñas llenas de lípidos (una característica que se aprecia solo en el frotis). **Las tasas muy altas de proliferación y apoptosis son características**, y la apoptosis es la responsable de la presencia de numerosos macrófagos tisulares que contienen restos nucleares ingeridos. A menudo esos macrófagos benignos están rodeados por un espacio claro, lo que confiere un aspecto en «cielo estrellado».

Características inmunofenotípicas

Esos tumores de linfocitos B expresan IgM de superficie, marcadores linfocíticos pan-B CD19 y CD20, y marcadores de linfocitos B del centro germinal CD10 y BCL6.

Características clínicas

Las formas esporádicas tanto endémicas como no endémicas afectan principalmente a niños y adultos jóvenes. El linfoma de Burkitt es responsable de aproximadamente el 30% de los LNH de la infancia en EE. UU. En ambos casos, la enfermedad surge en localizaciones extraganglionares. A menudo, los tumores endémicos se manifiestan como masas maxilares o mandibulares, mientras que los tumores abdominales, que afectan al

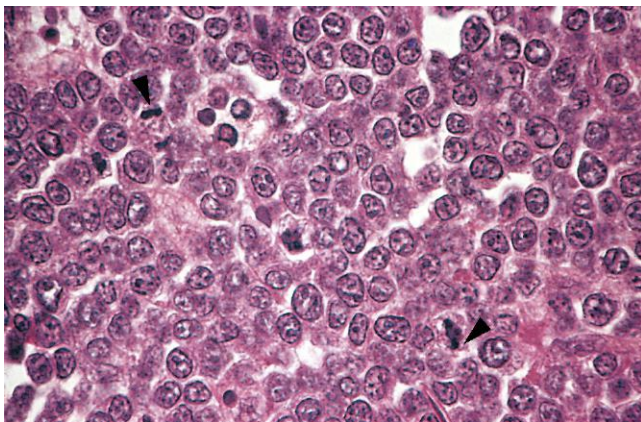


Figura 11-18 Linfoma de Burkitt: ganglio linfático. Las células tumorales y sus núcleos son bastante uniformes, lo que confiere un aspecto monótono. Obsérvense el elevado nivel de actividad mitótica (puntas de flecha) y los nucléolos prominentes. El patrón en «cielo estrellado» producido por los macrófagos normales entremezclados que se tiñen ligeramente se aprecia mejor a menor aumento.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

intestino, al retroperitoneo y a los ovarios, son más frecuentes en Norteamérica. Las presentaciones leucémicas son infrecuentes, pero existen y deben distinguirse de la LLA, que se trata con pautas farmacológicas distintas. No obstante, el linfoma de Burkitt se encuentra entre las neoplasias malignas humanas de crecimiento más rápido y la mayoría de los pacientes pueden curarse con pautas de quimioterapia muy agresivas.

Mieloma múltiple y tumores de células plasmáticas relacionados

Prácticamente en todos los casos, los mielomas múltiples y los tumores de células plasmáticas relacionados segregan una inmunoglobulina única completa o parcial. Como esas inmunoglobulinas se pueden detectar en suero, estos trastornos también se conocen como *gammopatías monoclonales* y la inmunoglobulina asociada se denomina *proteína M*. Aunque las proteínas M pueden indicar un proceso maligno manifiesto, también se encuentran a menudo, sorprendentemente, en ancianos sanos —un trastorno que se conoce como gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que se describe más adelante—. En conjunto, estos trastornos son responsables del 15% de las muertes que se deben a tumores de leucocitos y son más frecuentes en personas de edad media y avanzada.

Las neoplasias de células plasmáticas se pueden dividir en seis variantes principales: 1) mieloma múltiple; 2) plasmocitoma solitario; 3) linfoma linfoplasmocítico; 4) enfermedad de cadenas pesadas; 5) amiloidosis primaria, y 6) GMSI. A continuación, nos centraremos en los más importantes de esos trastornos, el mieloma múltiple y el linfoma linfoplasmocítico, mientras que los demás solo se describirán brevemente.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es uno de los procesos malignos linfoides más frecuentes, diagnosticándose aproximadamente 20.000 casos nuevos cada año en EE. UU. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 70 años y es más frecuente en hombres y en personas de origen africano. *Afecta principalmente a la médula ósea y, por lo general, se asocia a lesiones líticas en todo el sistema óseo.*

La proteína M producida con mayor frecuencia por las células del mieloma es la IgG (60%), seguida por la IgA (20-25%); solo en casos poco frecuentes se observan proteínas M IgM, IgD o IgE. En el 15-20% de los casos restantes, las células plasmáticas solo producen cadenas ligeras κ o λ . Las cadenas ligeras libres son excretadas en la orina debido a su bajo peso molecular. Entonces se denominan proteínas de Bence Jones. Incluso con mayor frecuencia las células plasmáticas malignas segregan inmunoglobulinas completas y cadenas ligeras libres, y, por tanto, producen tanto proteínas M como proteínas de Bence Jones. Como describiremos más adelante, el exceso de cadenas ligeras tiene importantes efectos patógenos.

Plasmocitoma solitario

En ocasiones, los tumores de células plasmáticas se manifiestan como *plasmocitomas solitarios* que afectan al esqueleto o a los tejidos blandos. Los plasmocitomas óseos solitarios tienden a presentarse en las mismas locaciones que el mieloma múltiple y, por lo general, evolucionan a un mieloma múltiple de expresión completa durante un período de 5 a 10 años. Probablemente la mejor forma de definir estos tumores sea considerarlos una etapa precoz del mieloma múltiple. En algunos casos, se observa una pequeña elevación de proteínas M en el momento del diagnóstico. Por el contrario, la diseminación es poco frecuente en los plasmocitomas que se presentan en tejidos blandos (en particular, en las vías respiratorias altas) y, a menudo, pueden curarse mediante resección local.

PATOGENIA DEL MIELOMA

Al igual que sucede con la mayoría de los demás procesos malignos de linfocitos B, los mielomas suelen tener translocaciones cromosómicas que afectan al locus de *IgH* en el cromosoma 14 y en otros genes, incluidos el de la ciclina D1, el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos y de la ciclina D3. Al final de su evolución también se observan translocaciones que afectan al gen *MYC*. Como podría suponerse a partir de la lista de genes, **en el mieloma múltiple es frecuente la alteración de la regulación de las ciclinas D**.

La proliferación de las células del mieloma depende de la citocina interleucina 6 (IL-6), producida por los fibroblastos y macrófagos en el estroma de la médula ósea. La resorción ósea característica es consecuencia de la secreción de determinadas citocinas (p. ej., IL-1 β , factor de necrosis tumoral o IL-6) por las células del mieloma. Esas citocinas estimulan la producción de otra citocina llamada ligando RANK, que, a su vez, estimula la diferenciación y la actividad absorbente de los osteoclastos (v. capítulo 20).

Los pacientes con mieloma tienen inmunodepresión. A través de determinados mecanismos, **las células del mieloma interfieren en la función de células plasmáticas normales**, lo que provoca defectos en la producción de anticuerpos. En consecuencia, aunque el plasma contiene un aumento de inmunoglobulinas debido a la presencia de una proteína M, las concentraciones de anticuerpos funcionales a menudo están muy disminuidas, lo que supone un alto riesgo de que se produzcan infecciones bacterianas.

La disfunción renal es un problema grave y frecuente en el mieloma. Se debe a varios efectos patológicos que se pueden presentar solos o en combinación. Más importante es la presencia de cilindros proteináceos obstructivos, que, a menudo, se forman en los túbulos contorneados distales y en los conductos colectores. Los cilindros consisten principalmente en proteínas de Bence Jones con cantidades variables de inmunoglobulinas completas, proteína de Tamm-Horsfall y albúmina. El depósito de cadenas ligeras en los glomérulos o en el intersticio, ya sea como depósitos de amiloide o lineales, también contribuye a la disfunción renal. Para completar la agresión a los riñones, se produce hipercalcemia, que puede provocar deshidratación y litiasis renal, así como frecuentes brotes de pielonefritis bacteriana, debidos, en parte, a la hipogammaglobulinemia.

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado

Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) es el término que se aplica a una gammapatía monoclonal asintomática. Las proteínas M se encuentran en el suero del 1-3% de las personas sanas mayores de 50 años, lo que hace que sea la proliferación de células plasmáticas más frecuente. A pesar de su nombre, *cada día parece más evidente que la GMSI es una lesión precursora con tendencia a evolucionar a mieloma múltiple*. En los pacientes con GMSI, se desarrolla un tumor sintomático de células plasmáticas, un mieloma múltiple en la mayoría de los casos, con una tasa del 1% al año. Además, las células plasmáticas clonales de la GMSI contienen las mismas translocaciones cromosómicas que se encuentran en un mieloma múltiple florido. El diagnóstico de GMSI debe establecerse solo después de haber excluido minuciosamente las demás gammapatías monoclonales, en particular el mieloma múltiple. En general, los pacientes con GMSI tienen menos de 3 g/dl de proteína monoclonal en suero y no presentan proteinuria de Bence Jones.

Linfoma linfoplasmocítico

El linfoma linfoplasmocítico se incluye entre las neoplasias de células plasmáticas, porque las células tumorales segregan una proteína M, principalmente IgM, pero sus demás características son distintas. Está formado por una mezcla de linfocitos B que varían desde linfocitos pequeños a linfocitos plasmocíticos y a células plasmáticas. Se comporta como un *linfoma indolente de linfocitos B*, y en su presentación afecta habitualmente a ganglios linfáticos, a la médula ósea y al bazo. A menudo, las altas concentraciones de IgM hacen que la sangre se vuelva viscosa y produzca un síndrome que se conoce como *macroglobulinemia de Waldenström*, que se describe más adelante. Otros síntomas están relacionados con la infiltración de varios tejidos por las células tumorales, en particular la médula ósea. La síntesis de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas está equilibrada en general, por lo que no se ven cadenas ligeras libres o proteinuria de Bence Jones. A diferencia del mieloma, este tumor no produce lesiones óseas líticas y solo se asocia a amiloidosis en casos aislados.

Enfermedad de cadenas pesadas. La enfermedad de cadenas pesadas no es una entidad específica, sino que representa un grupo de proliferaciones en las que solo se producen cadenas pesadas, principalmente IgA. La enfermedad de cadenas pesadas de IgA muestra predilección por los tejidos linfoides en los que se produce normalmente la IgA, como el intestino delgado y el aparato respiratorio, y puede representar una variante del linfoma extraganglionar de la zona marginal (como se comenta más adelante). La enfermedad de cadenas pesadas de IgG, menos frecuente, a menudo se manifiesta con una linfadenopatía difusa y hepatoesplenomegalia e, histológicamente, se parece a un linfoma linfoplasmocítico.

Amiloidosis primaria. Como ya hemos comentado (v. capítulo 4), en la amiloidosis primaria subyace una proliferación monoclonal de células plasmáticas que segregan cadenas ligeras libres. Los depósitos de amiloide (de tipo AL) se corresponden con cadenas ligeras que han sido parcialmente degradadas.

MORFOLOGÍA

El mieloma múltiple se manifiesta, por lo general, con lesiones óseas multifocales destructivas que afectan principalmente a la columna vertebral, a las costillas, al cráneo, a la pelvis, al fémur, a la clavícula y a la escápula.

Las lesiones suelen surgir en la cavidad medular; erosionan el hueso esponjoso y van destruyendo progresivamente el hueso cortical. A su vez, este proceso provoca **fracturas patológicas**, con mayor frecuencia en la columna vertebral o el fémur. Las lesiones óseas aparecen como **defectos en sacabocados** de 1 a 4 cm de diámetro (fig. 11-19, A), aunque en algunos casos es evidente la desmineralización ósea difusa. La exploración de la médula con el microscopio demuestra un mayor número de células plasmáticas, que, por lo general, constituyen más del 30% de la celularidad. Las células del mieloma pueden parecer células plasmáticas normales, pero más a menudo muestran características anómalas, como nucléolos prominentes o inclusiones citoplasmáticas anómalas que contienen inmunoglobulinas (fig. 11-19, B). Con la progresión de la enfermedad, las células plasmáticas pueden infiltrar el bazo, el hígado, los riñones, los pulmones, ganglios linfáticos y otros tejidos blandos. En las etapas terminales puede aparecer un cuadro leucémico.

La afectación renal (**riñón del mieloma**) se asocia a cilindros proteináceos en los túbulos contorneados distales y en los conductos colectores, constituidos principalmente por proteínas de Bence Jones junto a cantidades variables de inmunoglobulinas

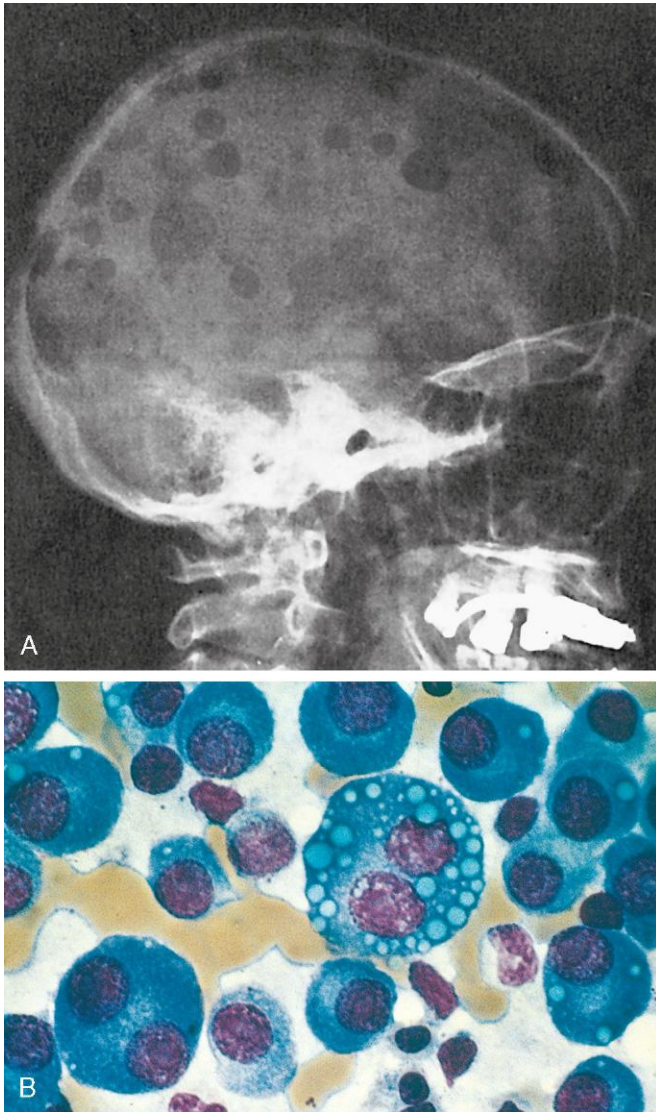


Figura 11-19 Mieloma múltiple. **A.** Radiografía de cráneo, proyección lateral. Los defectos óseos en sacabocados, bien delimitados, son más evidentes en la bóveda craneal. **B.** Aspirado de médula ósea. Las células medulares normales son remplazadas en su mayor parte por células plasmáticas, incluidas las formas atípicas con núcleos múltiples, nucléolos prominentes y gotículas citoplasmáticas que contienen inmunoglobulinas.

completas, proteína de Tamm-Horsfall y albúmina. Normalmente los cilindros están rodeados por células gigantes multinucleadas derivadas de los macrófagos. **Es muy frecuente que las células epiteliales adyacentes a los cilindros sean necróticas o atróficas, debido a los efectos tóxicos de las proteínas de Bence Jones.** Otros procesos patológicos frecuentes que afectan al riñón son la **calcificación metastásica**, que se debe a la resorción ósea y a la hipercalcemia, la **amiloidosis de cadenas ligeras (AL)**, que afecta a los glomerulos renales y a las paredes del vaso, y **pielonefritis bacteriana**, secundaria al aumento de susceptibilidad frente a las infecciones bacterianas. Pocas veces se observan infiltrados intersticiales de células plasmáticas neoplásicas.

Al contrario de lo que sucede en el mieloma múltiple, el linfoma linfoplasmocítico no se asocia a lesiones óseas líticas. Por el contrario, las células neoplásicas infiltran difusamente la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y,

en ocasiones, el hígado. También pueden verse infiltraciones de otros órganos, en particular con la progresión de la enfermedad. El infiltrado celular corresponde a linfocitos, células plasmáticas y linfocitos plasmocíticos de diferenciación intermedia. Las otras formas de neoplasias de células plasmáticas ya se han comentado (p. ej., amiloidosis primaria) (v. capítulo 4) o son tan infrecuentes que no merece la pena ofrecer aquí una descripción más detallada.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de los tumores de células plasmáticas son variadas y se presentan como consecuencia de los efectos destructivos y dañinos de todo tipo que tienen las células tumorales en varios tejidos y de las complicaciones relacionadas con las inmunoglobulinas completas o parciales segregadas por las células tumorales.

Las características clínico-patológicas más frecuentes del mieloma múltiple se pueden resumir de la siguiente forma:

- **Dolor óseo**, debido a las fracturas patológicas. Las fracturas vertebrales patológicas pueden provocar pinzamiento de la médula espinal, una urgencia oncológica
- **Hipercalcemia**, debida a la resorción ósea. Provoca manifestaciones neurológicas, como confusión y obnubilación, y contribuye a la disfunción renal
- **Anemia**, debida a la sustitución medular por células tumorales y a la supresión de la hematopoyesis por mecanismos inciertos
- **Infecciones de repetición** por bacterias como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *E. coli*, como consecuencia de la intensa supresión de la inmunidad humoral normal
- **Insuficiencia renal** (hasta en el 50% de los pacientes), como consecuencia del efecto nocivo de las proteínas de Bence Jones en las células tubulares renales, así como de infecciones bacterianas, hipercalcemia y amiloidosis
- **Amiloidosis tipo AL** (5-10% de pacientes)
- Pueden aparecer síntomas relacionados con la hiperviscosidad debido al exceso de producción y agregación de proteínas M, aunque esta presentación clínica es mucho más característica del linfoma linfoplasmocítico

Se debe sospechar un mieloma múltiple cuando existan los defectos óseos focales en sacabocados específicos —en particular cuando se localizan en las vértebras o la bóveda craneal—. La electroforesis de suero y orina es una prueba diagnóstica importante. En el 99% de los casos se aprecia en suero una inmunoglobulina monoclonal completa o una cadena ligera libre de una inmunoglobulina monoclonal en suero, orina o ambos. En los pocos casos restantes, se pueden detectar inmunoglobulinas monoclonales libres dentro de las células plasmáticas, en cuyo caso la lesión se denomina mieloma no secretor. La exploración de la médula ósea es útil para confirmar la presencia de una proliferación de células plasmáticas.

El **linfoma linfoplasmocítico** afecta a personas mayores, con una incidencia máxima entre la sexta y la séptima décadas de la vida. La mayoría de los signos y síntomas clínicos se deben a la secreción de IgM (macroglobulina) desde las células tumorales. Debido a su tamaño, las macroglobulinas hacen que la sangre se vuelva viscosa, dando lugar a un síndrome que se conoce como **macroglobulinemia de Waldenström**, que se asocia a las siguientes características:

- **Deterioro visual**, relacionado con una tortuosidad y una distensión muy llamativas de las venas de la retina. Las hemorragias y los exudados de la retina también contribuyen a los problemas de visión

- *Problemas neurológicos*, como cefaleas, mareos, acúfenos, sordera y estupor, como consecuencia del enlentecimiento y de la estasis del flujo sanguíneo
- *Hemorragias*, relacionadas con la formación de complejos entre las macroglobulinas y los factores de coagulación, además de que interfieren en la función plaquetaria
- *Crioglobulinemia*, relacionada con la precipitación de macroglobulinas a temperaturas bajas y con la producción de síntomas como el fenómeno de Raynaud y la urticaria *a frigore*

El mieloma múltiple es una enfermedad progresiva con una mediana de supervivencia en torno a 4-6 años. La perspectiva de los pacientes ha mejorado algo con el desarrollo de varios tratamientos nuevos, como los inhibidores del proteosoma, que inducen la apoptosis de la célula plasmática, y los análogos de la talidomida, que alteran el microentorno medular, de tal forma que se inhibe el crecimiento y la supervivencia de las células del mieloma (recuérdese que la talidomida se retiró del mercado debido a sus efectos teratogénos en mujeres gestantes). El linfoma linfoplasmocítico responde bien durante un tiempo a pautas relativamente suaves de quimioterapia y plasmaféresis, que elimina las macroglobulinas. La mediana de supervivencia es de 4-5 años. En la actualidad, no existe curación para el mieloma ni para el linfoma linfoplasmocítico.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin es una denominación que engloba un grupo diferenciado de neoplasias que se caracterizan por la presencia de una *célula tumoral gigante*, la *célula de Reed-Sternberg*. A diferencia de la mayoría de los LNH, los linfomas de Hodgkin aparecen en un único ganglio linfático o una cadena de ganglios linfáticos y, típicamente, se diseminan de forma escalonada hacia los ganglios de territorios anatómicos contiguos. Aunque en la actualidad sabemos que los linfomas de Hodgkin son tumores poco frecuentes originados en los linfocitos B, se distinguen de los LNH por sus características anatomopatológicas y clínicas insólitas.

Clasificación. Se reconocen cinco subtipos de linfoma de Hodgkin: 1) esclerosis nodular; 2) celularidad mixta; 3) rico en linfocitos; 4) depleción linfocítica, y 5) predominio linfocítico. En los primeros cuatro subtipos, las células de Reed-Sternberg comparten ciertas características morfológicas e inmunofenotípicas (que se describen más adelante), lo que ha llevado a algunos investigadores a englobar esas entidades bajo el término «linfoma de Hodgkin clásico». El tipo predominio linfocítico se deja aparte por la expresión de marcadores del centro germinal B en las células de Reed-Sternberg. A continuación, se comentarán este subtipo y las dos formas más frecuentes del linfoma de Hodgkin clásico: la esclerosis nodular y la celularidad mixta.

MORFOLOGÍA

La condición absolutamente indispensable del linfoma de Hodgkin es la presencia de la célula de Reed-Sternberg (RS) (fig. 11-20), una célula muy grande (15-45 μm de diámetro) con un núcleo multilobulado enorme, nucléolos excepcionalmente prominentes y citoplasma abundante, ligeramente eosinófilo en general. **Particularmente características son las células con dos núcleos en espejo o lóbulos nucleares, cada uno de los cuales contiene un nucléolo acidófilo grande (a modo de inclusión) rodeado por una zona clara, características que les confieren el aspecto en ojo de búho.** La membrana nuclear está claramente diferenciada. Las células de RS típicas y variantes presentan un inmunofenotipo característico, ya que expresan CD15 y CD30, y no pueden expresar CD45

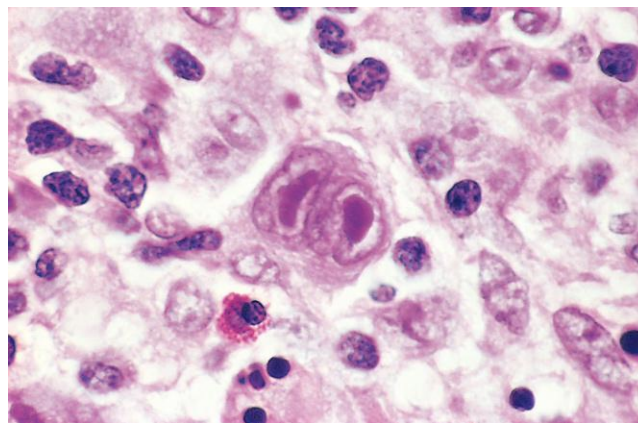


Figura 11-20 Linfoma de Hodgkin: ganglio linfático. La célula binucleada de Reed-Sternberg con nucléolos grandes de tipo inclusión y un citoplasma abundante está rodeada por linfocitos, macrófagos y un eosinófilo.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

(antígeno leucocítico común) o antígenos de linfocitos B o T. Como veremos, las células de RS «clásicas» son frecuentes en el subtipo de celularidad mixta, poco habituales en el subtipo de esclerosis nodular y escasas en el subtipo de predominio linfocítico. En estos dos últimos subtipos predominan otras variantes de las células de RS características.

El **linfoma de Hodgkin tipo esclerosis nodular** es la forma más frecuente. Se distribuye por igual entre ambos sexos y muestra tendencia a afectar a los ganglios linfáticos cervicales inferiores, supraclaviculares y mediastínicos. La mayoría de los pacientes son adolescentes o adultos jóvenes y el pronóstico general es excelente. Morfológicamente, se caracteriza por:

- La presencia de una variante particular de la célula de RS, la célula lagunar (fig. 11-21). Esta célula grande tiene un único núcleo multilobulado, múltiples nucléolos pequeños y un citoplasma abundante que se tiñe pálidamente. En los cortes del tejido fijado con formol, a menudo el citoplasma se aprecia desgarrado, con el núcleo apoyado en un espacio vacío (una laguna). El inmunofenotipo de las variantes lagunares es idéntico al de otras células de RS que se encuentran en los subtipos clásicos.

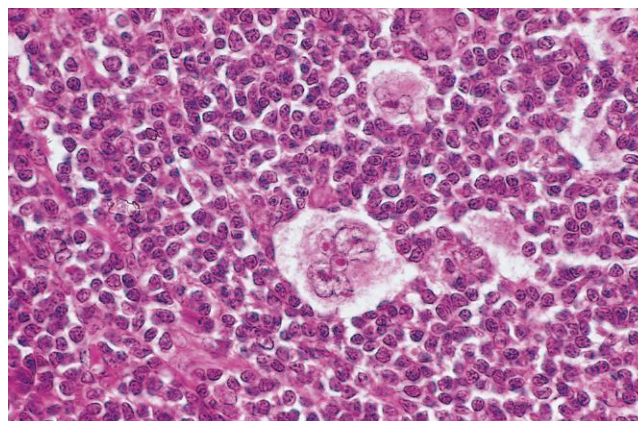


Figura 11-21 Linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular: ganglio linfático. Se aprecia una «célula lagunar» diferenciada con un núcleo multilobulado que contiene muchos nucléolos pequeños dentro de un espacio claro creado por la retracción de su citoplasma. Está rodeada por linfocitos.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

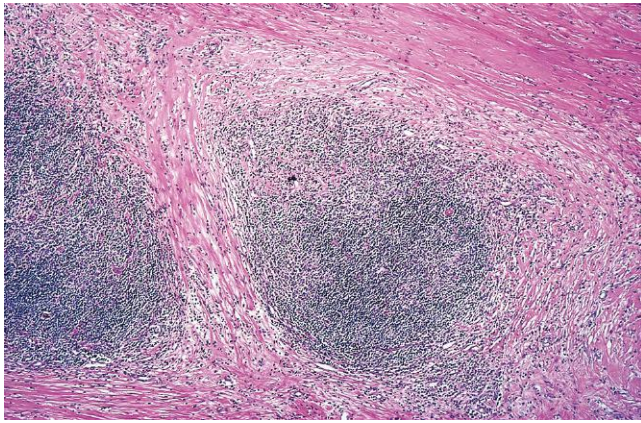


Figura 11-22 Linfoma de Hodgkin, tipo esclerosis nodular: ganglio linfático. La imagen a bajo aumento muestra bandas bien definidas de colágeno rosa acelular que han subdividido las células tumorales en nódulos.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- La presencia de bandas de colágeno que dividen el tejido linfóide afectado en nódulos circunscritos (fig. 11-22). La fibrosis puede ser escasa o abundante y el infiltrado celular contiene proporciones variables de linfocitos, eosinófilos, histiocitos y células lagunares.

El **linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta** es la forma más frecuente de linfoma de Hodgkin en pacientes mayores de 50 años de edad y supone aproximadamente el 25% de todos los casos. Predomina en hombres. Las células de RS clásicas son abundantes y se acompañan de un infiltrado inflamatorio heterogéneo que contiene linfocitos pequeños, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos (fig. 11-23). Este subtipo tiene mayores probabilidades de diseminación y de asociarse a manifestaciones sistémicas que el subtipo esclerosis nodular.

Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico. Este subtipo, que es responsable de aproximadamente el 5% de los linfomas de Hodgkin, se caracteriza por la presencia de células de RS de la variante linfocítica (L y H) que tienen un núcleo multilobulado tumefacto que, por su aspecto, reciben el nombre de «células en palomitas de maíz». Las variantes L y H se encuentran, por lo general, en nódulos grandes que contienen principalmente linfocitos B pequeños en reposo entremezclados con un número variable de macrófagos (fig. 11-24). Otros tipos de células reactivas, como los eosinófilos, los neutrófilos y las células plasmáticas, son escasos o están ausentes, y las células de RS típicas son infrecuentes. A diferencia de las variantes de Reed-Sternberg de las formas «clásicas» del linfoma de Hodgkin, las variantes L y H expresan marcadores de linfocitos B (p. ej., CD20) y, por lo general, no expresan CD15 y CD30. La mayoría de los pacientes con este subtipo presentan linfadenopatía cervical o axilar aislada y su pronóstico es excelente.

Otros aspectos a tener en cuenta en el diagnóstico histológico. Es evidente que el linfoma de Hodgkin abarca una amplia variedad de patrones histológicos y que ciertas formas, con fibrosis, eosinófilos, neutrófilos y células plasmáticas característicos, están aparentemente muy cerca de simular un proceso inflamatorio reactivo. **El diagnóstico histológico de linfoma de Hodgkin se basa en la identificación definitiva de las células de RS o de sus variantes sobre un fondo adecuado de células reactivas.** La inmunofenotipificación desempeña un importante papel adyuvante para distinguir el linfoma de Hodgkin de las afecciones reactivas de

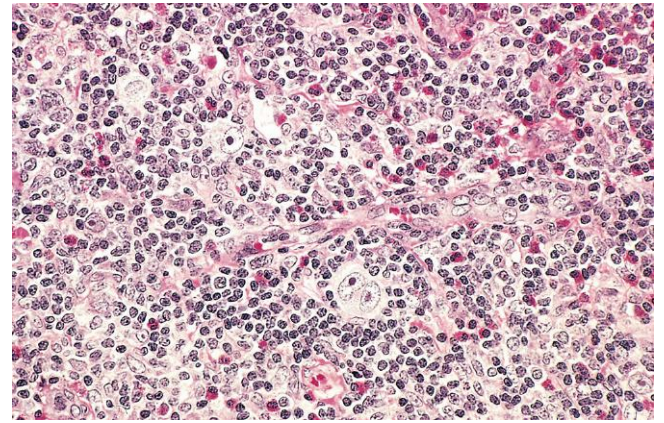


Figura 11-23 Linfoma de Hodgkin de tipo celularidad mixta: ganglio linfático. Una célula de Reed-Sternberg binucleada diagnóstica está rodeada por eosinófilos, linfocitos e histiocitos.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

otras formas de linfoma. En todos los subtipos puede verse la afectación del bazo, del hígado, de la médula ósea y de otros órganos a su debido momento, con forma de nódulos irregulares compuestos de una mezcla de células de RS y células reactivas, de forma similar a lo observado en los ganglios linfáticos.

PATOGENIA

El origen de las células de RS fue un misterio durante el siglo XIX y la mayor parte del siglo XX, pero, finalmente, se solucionó a partir de estudios moleculares de un diseño perfecto realizados con microdissección simple de las células de RS, en los que se demostró que todas las células de RS de un caso dado poseían los mismos reordenamientos genéticos de las inmunoglobulinas. Además, esos estudios demostraron que los genes reordenados de las inmunoglobulinas habían sufrido una hipermutación somática. En consecuencia, ahora se acepta que el **linfoma de Hodgkin es una neoplasia originada en los linfocitos B del centro germinal**.

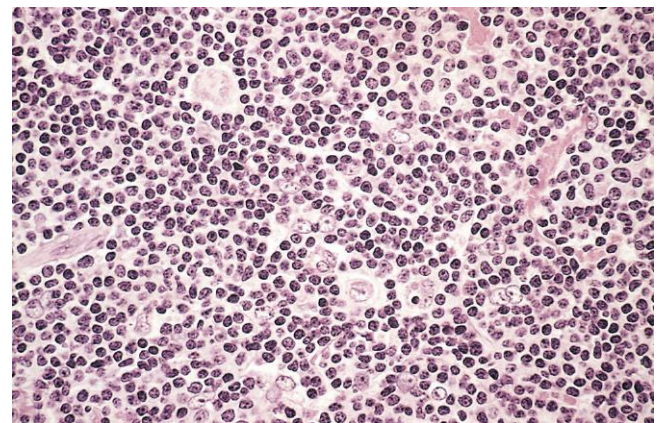


Figura 11-24 Linfoma de Hodgkin de tipo predominio linfocítico: ganglio linfático. Se aprecian numerosos linfocitos de aspecto maduro que rodean variantes linfocíticas e histiocíticas grandes y dispersas, con tinción pálida (células en «palomitas de maíz»).

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Aún no conocemos los episodios que transforman esas células y alteran su aspecto y su expresión genética. La implicación del VEB podría darnos una pista. **EIVEB está presente en las células de RS de hasta el 70% de los casos del subtipo celularidad mixta y en un porcentaje menor de otras formas de linfoma de Hodgkin «clásico».** Más importante es que la integración del genoma del VEB es idéntica en todas las células de RS en un caso dado, lo que indica que la infección precede a la transformación y a la expansión clonal (y, por tanto, puede estar relacionada con ellas). Así pues, al igual que en el linfoma de Burkitt y en los linfomas de linfocitos B en pacientes con inmunodeficiencias, es probable que la infección por el VEB sea uno de los distintos pasos que contribuyen al desarrollo de un tumor, en particular al del subtipo celularidad mixta.

El infiltrado de células inflamatorias no neoplásicas característico se debe a varias citocinas, algunas de ellas segregadas por las células de RS, entre las que se encuentran la IL-5 (que atrae y activa los eosinófilos), el factor transformador del crecimiento β (un factor fibrogénico) y la IL-13 (que puede estimular a las células de RS mediante un mecanismo autocrino). Además, las células inflamatorias de respuesta no son un mero observador inocente, sino que, por el contrario, producen otros factores, como el ligando CD30, que facilita el crecimiento y la supervivencia de las células de RS, y contribuyen aún más a la reacción tisular.

Estadificación y características clínicas. Los linfomas de Hodgkin, como los LNH, se manifiestan, por lo general, como una linfadenopatía indolora. Aunque la distinción definitiva respecto al LNH puede hacerse únicamente por el estudio de la biopsia de un ganglio linfático, hay varias características clínicas que favorecen el diagnóstico de linfoma de Hodgkin (tabla 11-9). Una vez establecido el diagnóstico, *la estadificación determina el tratamiento y el pronóstico* (tabla 11-10). Los pacientes más jóvenes con los subtipos más favorables tienden a tener una enfermedad en estadio I o II y no suelen presentar manifestaciones sistémicas. Aquellos con enfermedad avanzada (estadios III y IV) tienen más probabilidades de tener molestias sistémicas, como fiebre, pérdida de peso, prurito y anemia. Debido a las complicaciones a largo plazo que representa la radioterapia, en la actualidad incluso los pacientes con enfermedad en estadio I reciben quimioterapia sistémica. La enfermedad más avanzada también se trata, en general, con quimioterapia, en ocasiones con radioterapia del campo afectado en los lugares de enfermedad más voluminosa. El pronóstico de los pacientes con linfoma de Hodgkin, incluso con enfermedad avanzada, es muy bueno. La supervivencia a los 5 años de los sujetos con enfermedad en estadio I-A o II-A se acerca al 100%, y la tasa de supervivencia global sin enfermedad a 5 años, al 50%, incluso con enfermedad avanzada (estadio IV-A o IV-B). Entre los supervivientes a largo

Tabla 11-9 Diferencias clínicas entre los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos

Linfoma de Hodgkin	Linfoma no hodgkiniano
Localizado con mayor frecuencia en un grupo axial único de ganglios (cervical, mediastínico, paraaórtico)	Afectación más frecuente de varios ganglios periféricos
Diseminación ordenada por contigüidad	Diseminación desordenada
Afectación de ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer poco frecuente	Afectación de ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer frecuente
Afectación extraganglionar poco frecuente	Afectación extraganglionar frecuente

Tabla 11-10 Estadificación clínica de los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos (clasificación Ann Arbor)*

Etap	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una única región ganglionar linfática (I) o afectación de un único órgano o tejido extralinfático (I _E)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares linfáticas en el mismo lado del diafragma solamente (II) o con afectación limitada de los órganos o tejidos extralinfáticos contiguos (II _E)
III	Afectación de regiones ganglionares linfáticas a ambos lados del diafragma (III), que pueden incluir el bazo (III _S), localizaciones contiguas limitadas en un lugar u órgano extralinfático (III _E) o ambos (III _{ES})
IV	Focos múltiples o diseminados con afectación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin afectación linfática

*Todas las etapas se dividen a su vez en función de la ausencia (A) o presencia (B) de los siguientes signos y síntomas sistémicos: fiebre importante, sudores nocturnos y pérdida no explicada de más del 10% del peso corporal habitual.
Tomado de Carbone PT, et al: Symposium (Ann Arbor): staging in Hodgkin disease. Cancer Res 31:1707, 1971.

plazo tratados con radioterapia se ha detectado un riesgo mucho más alto de que presenten algunos procesos malignos, como cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de mama. Estos discretos resultados han dado paso al desarrollo de nuevos regímenes de tratamiento que reducen el uso de la radioterapia y utilizan fármacos quimioterápicos menos tóxicos. Se han obtenido respuestas excelentes con los anticuerpos anti-CD30 en pacientes con enfermedad que no ha respondido al tratamiento convencional y representan una prometedora terapia «dirigida».

Otras neoplasias linfoides

Entre las muchas formas de neoplasias linfoides incluidas en la clasificación de la OMS hay varias con características distintivas o trascendencia clínica que merecen ser comentadas brevemente.

Linfoma extraganglionar de la zona marginal

Este tumor indolente de linfocitos B surge principalmente en tejidos epiteliales, como el estómago, las glándulas salivales, los intestinos delgado y grueso, los pulmones, la órbita y la mama. Los linfomas extraganglionares de la zona marginal tienden a desarrollarse en el contexto de trastornos autoinmunitarios (como el síndrome de Sjögren y la tiroiditis de Hashimoto) o de una infección crónica (como la gastritis por *H. pilori*), lo que indicaría que la estimulación antigénica mantenida contribuye a su desarrollo. En el caso del linfoma gástrico de la zona marginal asociado a *H. pilori*, la erradicación del microorganismo con antibióticos a menudo induce la regresión de las células tumorales, que dependen de las citocinas segregadas por los linfocitos T específicos de *H. pilori* para su crecimiento y supervivencia (v. capítulo 5). Cuando surgen en otras localizaciones, esos linfomas con frecuencia se curan mediante resección o radioterapia locales. Se reconocen varias anomalías citogenéticas de repetición, la más habitual de las cuales es una translocación (11;18) que afecta a los genes *MALT1* e *IAP2*. Clínicamente, es importante la presencia de la t(11;18), al ser muy predictiva de la mala respuesta de los tumores gástricos al tratamiento antibiótico.

Tricoleucemia

La tricoleucemia es una neoplasia indolente de linfocitos B poco común que se caracteriza por la presencia de células leucémicas con proyecciones citoplasmáticas finas filiformes. Las células tumorales expresan marcadores linfocíticos pan-B (CD19 y CD20), inmunoglobulinas de superficie, y CD11c y CD103. Estos últimos antígenos no están presentes en la mayoría de los tumores de linfocitos B, por lo que son útiles para el diagnóstico. Prácticamente todos los casos se asocian a mutaciones activadoras en la

cinasa serina/treonina BRAF, que también presenta mutaciones en otros cánceres (v. capítulo 5).

La tricoleucemia afecta principalmente a hombres mayores y sus manifestaciones son consecuencia de la infiltración de la médula ósea y del bazo. La *esplenomegalia*, a menudo masiva, es el signo más frecuente y, en ocasiones, el único. La *pancitopenia* aparece en más de la mitad de los casos como consecuencia de la infiltración medular y del secuestro esplénico. La afectación de los ganglios linfáticos solo se produce en pocos casos. La *leucocitosis es poco común*, presentándose en el 15-20% de los pacientes, aunque se pueden identificar tricoleucocitos aislados en el frotis de sangre periférica de la mayoría de los afectados. La enfermedad es indolente pero progresiva sin tratamiento. La pancitopenia y las infecciones causan los principales problemas clínicos. A diferencia de la mayoría de otras neoplasias linfoides indolentes, este tumor es muy sensible a la quimioterapia, en particular a los nucleósidos purinas. Habitualmente se obtienen respuestas completas duraderas y el pronóstico global es excelente.

Micosis fungoide y síndrome de Sézary

Esos tumores de linfocitos T CD4+ neoplásicos se alojan en la piel, por lo que, a menudo, se denomina *linfoma cutáneo de linfocitos T*. La micosis fungoide se manifiesta, en general, como un exantema eritrodermico inespecífico que con el tiempo evoluciona hasta una fase de placa y, más tarde, a una de tumor. Histológicamente, se ven linfocitos T neoplásicos, a menudo con aspecto cerebriforme, producido por la intensa invaginación de las membranas nucleares, e infiltrado de la epidermis y de la dermis superior. Al avanzar la enfermedad se produce una diseminación tanto ganglionar como visceral. El síndrome de Sézary es una variante clínica que se caracteriza por: 1) eritrodermia exfoliativa generalizada, y 2) células tumorales (células de Sézary) en sangre periférica. Las células tumorales circulantes también aparecen hasta en el 25% de los casos de micosis fungoide en la fase de placa o de tumor. A menudo los pacientes diagnosticados de micosis fungoide en fases iniciales sobreviven muchos años, mientras que los que presentan enfermedad en fase tumoral, enfermedad visceral o síndrome de Sézary sobreviven como media entre 1 y 3 años.

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto

Se trata de una neoplasia de linfocitos T CD4+ producida por un retrovirus, el virus de la leucemia de linfocitos T humanos tipo 1 (HTLV-1). La infección por el HTLV-1 es endémica en el sur de Japón, en el Caribe y en África occidental, y es esporádica en otros lugares, incluido el sudeste de EE. UU. La patogenia de este tumor se comenta en el capítulo 5. Además de los procesos malignos linfoides, la infección por el HTLV-1 también puede causar *mielitis transversa*, una enfermedad desmielinizante progresiva que afecta al sistema nervioso central y a la médula espinal.

Habitualmente, la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto se asocia a lesiones cutáneas, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia y un número variable de linfocitos malignos en sangre periférica. Además de los CD4, las células leucémicas expresan niveles altos de CD25, la cadena α del receptor de la IL-2. En la mayoría de los casos, el tumor es muy agresivo y responde mal al tratamiento. La mediana de supervivencia es de unos 8 meses. En el 15-20% de los pacientes la enfermedad sigue un curso crónico, similar al de la micosis fungoide.

Linfomas de linfocitos T periféricos

Este grupo heterogéneo de tumores supone hasta el 10-15% de los LNH del adulto. Aunque este término engloba diversos subtipos infrecuentes, la mayoría de los tumores de este grupo son clasificables. En general, se trata de tumores agresivos que responden mal al tratamiento. Además, al tratarse de tumores de linfocitos T funcionales, a menudo causan síntomas relacionados con los productos inflamatorios derivados del tumor, incluso cuando la carga tumoral es relativamente baja.

RESUMEN

Neoplasias linfoides

- La clasificación se basa en la célula de origen y en la etapa de diferenciación.
- Los tipos más frecuentes en los niños son las leucemias linfoblásticas agudas/linfomas linfoblásticos derivados de los precursores de los linfocitos B y T.
 - Se trata de tumores muy agresivos que se manifiestan con signos y síntomas de insuficiencia medular o como masas de crecimiento rápido.
 - Las células tumorales contienen lesiones genéticas que bloquean la diferenciación, lo que provoca la acumulación de blastos no funcionales inmaduros.
- Los tipos más frecuentes en adultos son los linfomas no hodgkinianos derivados de linfocitos B del centro germinal.

Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfocítica crónica

- Este tumor de linfocitos B maduros se manifiesta, por lo general, con afectación de médula ósea y ganglios linfáticos.
- Típicamente, sigue un curso indolente, suele asociarse a anomalías inmunitarias, incluido un aumento de la susceptibilidad a la infección y a los trastornos autoinmunitarios.

Linfoma folicular

- Las células tumorales remedan el patrón de crecimiento de los linfocitos B del centro germinal normales, en la mayoría de los casos asociado a una translocación (14;18), que da lugar a la sobreexpresión de BCL2.

Linfomas de células del manto

- Este tumor de linfocitos B maduros se manifiesta, por lo general, con enfermedad avanzada que afecta a ganglios linfáticos, a la médula ósea y a localizaciones extraganglionares, como el intestino.
- Se ha demostrado la asociación con una translocación (11;14), que provoca la sobreexpresión de ciclina D1, un regulador de la progresión del ciclo celular.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

- Este grupo heterogéneo de tumores de linfocitos B maduros comparte una morfología de células grandes y comportamiento clínico agresivo, y representa el tipo más frecuente de linfoma.
- Se ha demostrado su asociación con reordenamientos o mutaciones del gen *BCL6*, un tercio de los cuales surgen a partir de linfomas foliculares y presentan una translocación (14;18), que afecta al gen *BCL2*.

Linfoma de Burkitt

- Se trata de un tumor muy agresivo de linfocitos B maduros originado, en general, en localizaciones extraganglionares.
- Se ha demostrado una asociación uniforme con translocaciones que afectan al protooncogén *MYC*.
- Las células tumorales a menudo presentan infección latente por el virus de Epstein-Barr (VEB).

Mieloma múltiple

- Este tumor de células plasmáticas con frecuencia se manifiesta con múltiples lesiones líticas óseas asociadas a fracturas patológicas e hipercalcemia.
- Las células plasmáticas neoplásicas suprimen la inmunidad humoral normal y segregan inmunoglobulinas parciales, que son nefrotóxicas.

Linfoma de Hodgkin

- Este tumor poco común está formado en su mayor parte por linfocitos reactivos, macrófagos y células del estroma.
- Las células de Reed-Sternberg malignas suponen una pequeña parte de la masa tumoral.

En la **tabla 11-8** se resumen las características de cada entidad nosológica.

Neoplasias mieloides

Las neoplasias mieloides surgen de progenitores hematopoyéticos y habitualmente dan lugar a proliferaciones clonales que remplazan las células medulares óseas normales. Hay tres categorías generales de neoplasia mieloides. En las *leucemias mieloides agudas* (LMA), las células neoplásicas están bloqueadas en una etapa temprana del desarrollo de la célula mieloides. Entonces, las células mieloides inmaduras (blastos) se acumulan en la médula y remplazan los elementos normales; con frecuencia circulan también en sangre periférica. En los *síndromes mieloproliferativos*, el clon neoplásico continúa sufriendo una diferenciación terminal, pero muestra un crecimiento aumentado o con pérdida de la regulación. Habitualmente, también se asocian al aumento de uno o más elementos formes (eritrocitos, plaquetas o granulocitos) en sangre periférica. En los *síndromes mielodisplásicos*, se produce la diferenciación terminal, pero de una forma alterada e ineficaz, lo que da lugar a la aparición de precursores medulares displásicos y citopenias en sangre periférica.

Aunque las tres categorías descritas constituyen un punto de partida útil, la división de las neoplasias mieloides en más borrosa. Tanto los *síndromes mielodisplásicos* como los *síndromes mieloproliferativos* se transforman a menudo en LMA, y algunas neoplasias muestran características de mielodisplasia y de síndrome mieloproliferativo. La estrecha relación que se aprecia entre todos estos trastornos no resulta sorprendente, ya que todas las neoplasias mieloides surgen de progenitores iniciales pluripotentes.

Leucemia mieloides aguda

La LMA afecta principalmente a adultos mayores, con una edad mediana de 50 años. Se trata de una entidad muy heterogénea, como se comenta más adelante. Los signos y síntomas clínicos se parecen mucho a los producidos por la LLA y, por lo general, están relacionados con la sustitución de los elementos medulares normales por blastos leucémicos. El cansancio, la palidez, las hemorragias anómalas y las infecciones son frecuentes en el momento en que los pacientes son diagnosticados, quienes normalmente consultan pocas semanas después del inicio de los síntomas. La esplenomegalia y la linfadenopatía son menos prominentes que en la LLA, aunque en casos infrecuentes la LMA puede parecer un linfoma al manifestarse como una masa tisular definida (el denominado sarcoma granulocítico). El diagnóstico y la clasificación de las LMA se basan en los datos morfológicos, histoquímicos, inmunofenotípicos y cariotípicos, entre los cuales estos últimos son los mejores predictores del pronóstico.

PATOGENIA

La mayoría de las mutaciones de la LMA se localizan en genes que codifican factores de transcripción que son necesarios para la diferenciación normal de la célula mieloides. Esas mutaciones interfieren en la diferenciación de las células mieloides en etapas iniciales y dan lugar a la acumulación de precursores mieloides (blastos) en la médula. La translocación

(15;17) tiene especial interés en la leucemia promielocítica aguda, ya que provoca la fusión del gen del receptor α del ácido retinoico (RARA) en el cromosoma 17 y del gen PML en el cromosoma 15. Este gen quimérico produce una proteína de fusión PML/RAR α que bloquea la diferenciación mieloides en la etapa promielocítica, debido probablemente, en parte, a que inhibe la función de los receptores normales del ácido retinoico. Cabe destacar que las dosis farmacológicas del ácido holo-*trans*-retinoico (ATRA), un análogo de la vitamina A (v. capítulo 7), consiguen superar este bloqueo e inducen la rápida diferenciación de los promielocitos neoplásicos a neutrófilos. Como estos mueren después de una vida media de 6 h, el tratamiento con ATRA elimina rápidamente el tumor con un efecto altamente específico, ya que la LMA sin translocaciones que afecten al gen RARA no responde al ATRA. Más recientemente **se ha observado que la combinación de ATRA y trióxido de arsénico, una sal que induce la degradación de la proteína de fusión PML/RARA, es incluso más eficaz que el ATRA solo, al evidenciarse que consigue la curación de más del 80% de los pacientes.** Este es un ejemplo importante de tratamiento altamente eficaz dirigido a un defecto molecular específico de un tumor.

En otros trabajos con ratones transgénicos o con deficiencias concretas (*knock-in*), se ha demostrado que las mutaciones de factores de transcripción que se pueden encontrar en la LMA no son suficientes para causar la enfermedad. Algunas de las demás mutaciones implicadas en la LMA no tienen efecto en la diferenciación sino en la potenciación de la proliferación y de la supervivencia de las células. Un ejemplo es FLT3, un receptor tirosina cinasa que se activa por mutaciones en varios subtipos de LMA, incluida la leucemia promielocítica aguda. Asimismo, se han detectado otras posibles mutaciones colaboradoras en otros genes de tirosina cinasa y en el gen RAS, un oncogén que está mutado en varios tipos de cáncer.

MORFOLOGÍA

Por definición, los blastos mieloides o promielocitos de la LMA suponen más del 20% del componente celular de la médula ósea. Los **mieoblastos** (precursores de los granulocitos) presentan una cromatina nuclear tenue, entre tres y cinco nucléolos, y gránulos citoplasmáticos azurófilos finos (v. fig. 11-14, B). Los **bastones de Auer**, unas estructuras con forma de bastón que se tiñen claramente de rojo, pueden estar presentes en los mieoblastos o en células más diferenciadas y son particularmente numerosos en la leucemia promielocítica aguda (fig. 11-25). Estos bastones de Auer son específicos de los mieoblastos neoplásicos y, por tanto, constituyen un dato diagnóstico útil cuando aparecen. En otros subtipos de LMA predominan los monoblastos, los eritroblastos o los megacarioblastos.

Clasificación. Las LMA son entidades diferentes en cuanto a sus características genéticas, la estirpe celular y el grado de maduración. La clasificación de la OMS se basa en todas esas características para dividir la LMA en cuatro categorías (**tabla 11-11**): 1) LMA asociadas a aberraciones genéticas específicas, que son importantes porque permiten predecir la evolución y orientar el tratamiento; 2) LMA con displasia, muchas de las cuales se originan a partir de *síndromes mielodisplásicos*; 3) LMA que se presentan después de una quimioterapia genotóxica, y 4) LMA con ausencia de todas las características anteriores. Las LMA de esta última categoría se dividen, a su vez, en función de la línea de diferenciación predominante que muestre el tumor.

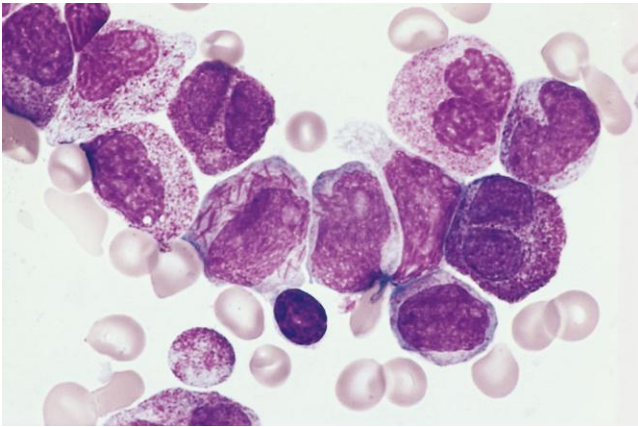


Figura 11-25 Leucemia promielocítica aguda: aspirado de médula ósea. Los promielocitos neoplásicos tienen numerosos gránulos azurófilos anómalamente gruesos. Otros hallazgos característicos son la presencia de varias células con núcleos bilobulados y una célula en el centro del campo que contiene múltiples bastones de Auer afilados.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Inmunofenotipo. La expresión de los marcadores inmunitarios es heterogénea en la LMA. La mayoría de los tumores expresan algunas combinaciones de antígenos asociados a células mieloides, como CD13, CD14, CD15, CD64 o CD117 (cKIT). Por su parte, el antígeno CD33 se expresa en las células madre pluripotentes, pero se conserva en las células progenitoras mieloides. Estos marcadores son útiles para distinguir la LMA de la LLA (como se muestra en la fig. 11-14) y para identificar la LMA mínimamente diferenciada.

Pronóstico. La LMA es una enfermedad devastadora. Los tumores con anomalías cariotípicas de «riesgo favorable» (t[8;21], inv[16]) se asocian a unas probabilidades de supervivencia a largo plazo sin enfermedad del 50%, pero la supervivencia global de todos los pacientes es de solo el 15-30% con la quimioterapia convencional. El tratamiento dirigido con ATRA y sales de arsénico ha supuesto una mejora de la evolución de la leucemia promielocítica aguda, una luz al final del túnel. Cada

vez son más los pacientes con LMA que reciben tratamiento con protocolos más intensivos, como el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Síndromes mielodisplásicos

En los síndromes mielodisplásicos (SMD), la médula ósea ha sido total o parcialmente remplazada por la progenie clonal de una célula madre pluripotente transformada que retiene la capacidad de diferenciarse en eritrocitos, granulocitos y plaquetas, aunque de una forma que es tan ineficaz como anómala. En consecuencia, la médula muestra hiperplasticidad o una celularidad normal, pero en la sangre periférica se observan una o más citopenias. El clon anómalo de células madre de la médula ósea presenta inestabilidad genética y tiende a adquirir nuevas mutaciones y a sufrir, finalmente, una transformación a LMA. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero otros se desarrollan después de la quimioterapia con fármacos alquilantes o tras la exposición a radioterapia ionizante.

PATOGENIA

La patogenia de los SMD no se conoce con detalle. En estudios citogenéticos se ha demostrado la presencia de anomalías clonales hasta en el 70% de los casos. En general, no hay translocaciones, pero es frecuente que se produzcan pérdidas o ganancias de cromosomas enteros o de sus fragmentos. Algunas **anomalías cariotípicas habituales son la monosomía 5 o 7; las deleciones 5q, 7q y 20q**, y la trisomía 8. Según un trabajo reciente, la región crítica delecionada en 5q contiene los genes que codifican una proteína ribosómica y varios micro-ARN. La pérdida de todos esos genes contribuiría a un subtipo de SMD que se conoce como síndrome 5q-. Este síndrome se presenta más a menudo en mujeres, se asocia a anemia grave con cifras de plaquetas conservadas o elevadas y, a menudo, responde al tratamiento con análogos de la talidomida, que parecen influir en la interacción de los progenitores hematopoyéticos con las células del estroma medular.

MORFOLOGÍA

La médula de los SMD está poblada de precursores hematopoyéticos de aspecto anómalo. Algunas de las anomalías más frecuentes consisten en la aparición de **precursores eritroides megaloblastoides** que se parecen a los que se ven en las anemias megaloblásticas, formas eritroides con depósitos de hierro en sus mitocondrias (**sideroblastos anulares**), precursores granulocíticos con **gránulos anómalos** o maduración nuclear y megacariocitos pequeños con núcleos únicos pequeños o varios núcleos independientes.

Aunque estos síndromes se describen a menudo como infrecuentes, ahora sabemos que los SMD son casi tan habituales como la LMA, al afectar hasta a 15.000 pacientes cada año en EE. UU. La mayoría de las personas afectadas tienen entre 50 y 70 años de edad. Como consecuencia de las citopenias, muchos pacientes presentan infecciones, síntomas relacionados con la anemia y hemorragias. La respuesta a la quimioterapia convencional en general es mala, quizá porque los SMD surgen sobre una base de una célula madre dañada. La transformación a LMA se produce entre el 10 y el 40% de los casos. El pronóstico es variable, con una mediana

Tabla 11-11 Clasificación de la OMS de la leucemia mieloide aguda (LMA)

Clase	Pronóstico
I. LMA con translocaciones cromosómicas recurrentes	
LMA con t(8;21)(q22;q22), gen de fusión <i>CBFA/ETO</i>	Favorable
LMA con inv(16)(p13;q22), gen de fusión <i>CBFB/MYH11</i>	Favorable
LMA con t(15;17)(q22;q21.1), gen de fusión <i>PML/RARA</i>	Favorable
LMA con t(11q23; variante), genes de fusión <i>MLL</i>	Malo
LMA con <i>NPM1</i> mutado	Variable
II. LMA con displasia de varias estirpes	
Con antecedentes de síndrome mielodisplásico	Muy malo
Sin antecedentes de síndrome mielodisplásico	Malo
III. LMA, relacionada con un tratamiento	
Relacionada con fármacos alquilantes	Muy malo
Relacionada con epipodofilotoxina	Muy malo
IV. LMA, sin otra clasificación	
Subclases definidas por la extensión y el tipo de diferenciación (p. ej., mielocítica, monocítica)	Intermedio

NPM1, nucleofosmina 1; OMS, Organización Mundial de la Salud.

de supervivencia que varía entre 9 y 29 meses, y es peor en pacientes con aumento de blastos en la médula o con anomalías citogenéticas en el momento del diagnóstico.

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Los síndromes mieloproliferativos crónicos se caracterizan por la hiperproliferación de los progenitores mieloides neoplásicos que retienen la capacidad de alcanzar la diferenciación terminal, con el consiguiente incremento de uno o más elementos formes en sangre periférica. Los progenitores neoplásicos tienden a diseminarse a los órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios linfáticos), lo que provoca hepatoesplenomegalia (causada por la hematopoyesis extramedular neoplásica). *Un problema frecuente es la asociación de esos trastornos con mutaciones activadoras de las tirosina cinasas, que dan lugar a señales constitutivas que simulan las que suelen producirse en respuesta a los factores de crecimiento hematopoyéticos.* Esta perspectiva permite explicar satisfactoriamente la sobreproducción de células mieloides que se observa y es importante para el enfoque terapéutico, ya que existen inhibidores de la tirosina cinasa.

Se reconocen cuatro entidades diagnósticas mayores: leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera, mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial. La LMC se diferencia de las demás entidades por su asociación a una anomalía característica, el gen de fusión *BCR-ABL*, que produce una tirosina cinasa *BCR-ABL* constitutivamente activa. El resto de los síndromes mieloproliferativos con *BCR-ABL* negativo muestran una superposición clínica y genética considerable. Las anomalías genéticas más frecuentes que encontramos en estos síndromes mieloproliferativos con «*BCR-ABL* negativo» consisten en mutaciones activadoras en la tirosina cinasa *JAK2*, que se detectan prácticamente en todos los casos de policitemia vera y en el 50% de los de mielofibrosis primaria y trombocitemia esencial. Algunos trastornos mieloproliferativos infrecuentes se asocian a mutaciones activadoras en otras tirosina cinasas, como los receptores α y β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Además, todos los síndromes mieloproliferativos presentan una propensión variable a experimentar una «fase de agotamiento», que se parece a la mielofibrosis primaria o a una «crisis blástica» idéntica a la leucemia aguda, desencadenadas ambas, presumiblemente, por la adquisición de otras mutaciones somáticas. A continuación, se describen solo la LMC, la policitemia vera y la mielofibrosis primaria, ya que la trombocitemia esencial y otros trastornos mieloproliferativos no son lo suficientemente frecuentes como para que merezca la pena comentarlos aquí.

Leucemia mieloide crónica

La LMC afecta principalmente a adultos de entre 25 y 60 años de edad, con una incidencia máxima en torno a los 30-50 años. En EE. UU., cada año se diagnostican alrededor de 4.500 casos nuevos.

PATOGENIA

La LMC siempre se asocia a la presencia de un gen de fusión *BCR-ABL*. En el 95% de los casos, el gen *BCR-ABL* es el producto de una translocación equilibrada (9;22) que mueve el gen *ABL* desde el cromosoma 9 a una posición en el cromosoma 22 adyacente al gen *BCR*. En el 5% de los casos restantes, el gen de fusión *BCR-ABL* se crea mediante reordenamientos crípticos o complejos en el estudio citogenético, que afectan a más de dos cromosomas. El gen de fusión *BCR-ABL* se encuentra en los precursores granulocíticos, eritroides, megacario-

cíticos y de los linfocitos B, y en algunos casos también en los de los linfocitos T, lo que indica que el tumor se origina en una célula madre hematopoyética transformada. Aunque el cromosoma Ph es muy característico de la LMC, también aparece en el 25% de las LLA de linfocitos B del adulto y en un pequeño subgrupo de LMA.

Como se describe en el capítulo 5, el gen *BCR-ABL* codifica una proteína de fusión que contiene porciones de BCR y el dominio tirosina cinasa de ABL. Los progenitores mieloides normales dependen de las señales generadas por los factores de crecimiento y por sus receptores para el crecimiento y la supervivencia. **La dependencia del factor de crecimiento de los progenitores en la LMC disminuye en gran medida con las señales constitutivas generadas por *BCR-ABL*, las cuales emulan los efectos de la activación del receptor del factor de crecimiento.** Como *BCR-ABL* no inhibe la diferenciación, es importante saber que el inicio del curso clínico está marcado por una hematopoyesis excesiva. Aunque el gen de fusión *BCR-ABL* está presente en varias estirpes, por motivos que se desconocen, los efectos de *BCR-ABL* que favorecen el crecimiento están limitados principalmente a las estirpes de granulocitos y megacariocitos.

MORFOLOGÍA

Los resultados obtenidos en sangre periférica son muy característicos. El recuento de leucocitos está elevado, a menudo por encima de 100.000 células/ μ l. **Las células circulantes son predominantemente neutrófilos, metamielocitos y mielocitos (fig. 11-26),** pero los **basófilos** y los **eosinófilos** también son prominentes, y las plaquetas suelen estar aumentadas. En sangre periférica, a menudo se aprecia una pequeña proporción de mieloblastos, por lo general menor del 5%. La médula ósea es hipercelular, debido al incremento del número de precursores granulocíticos y megacariocíticos. Los mieloblastos solo están ligeramente aumentados. La pulpa roja de un bazo aumentado de tamaño se parece a la médula ósea por la presencia de una hematopoyesis extramedular extensa. Esta proliferación floreciente con frecuencia compromete el aporte sanguíneo local, lo que provoca infartos esplénicos.

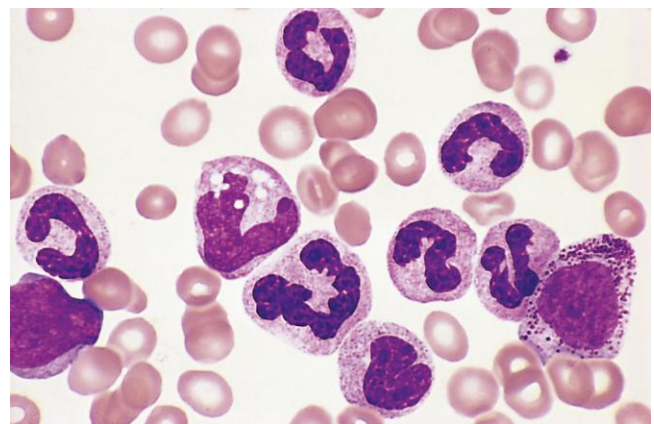


Figura 11-26 Leucemia mieloide crónica: frotis de sangre periférica. Se aprecian formas granulocíticas en varias etapas de diferenciación.

(Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características clínicas

El inicio de la LMC a menudo es insidioso, ya que los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos (p. ej., fatigabilidad fácil, debilidad, pérdida de peso). En ocasiones, el primer síntoma es una sensación de peso en el abdomen causada por la *esplenomegalia*. A veces, puede ser necesario distinguir la LMC de una «reacción leucemoide», una elevación espectacular de la cifra de granulocitos en respuesta a la infección, el estrés, la inflamación crónica y algunas neoplasias. Esta distinción puede lograrse definitivamente estudiando la presencia del gen de fusión *BCR-ABL*, lo que puede hacerse mediante la tipificación del cariotipo, la hibridación *in situ* con fluorescencia o la proteína C reactiva (PCR).

La evolución natural de la LMC es lenta en un primer momento. Incluso sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de 3 años. Después de un período variable (e impredecible), aproximadamente la mitad de los casos de LMC entran en una fase acelerada marcada por el aumento de la anemia y la aparición de trombocitopenia, así como de otras anomalías citogenéticas; finalmente, se observa la transformación en un cuadro similar al de una leucemia aguda (crisis blástica). En el 50% restante de los casos, la crisis blástica se produce bruscamente, sin fase acelerada. Es interesante que en el 30% de los casos la crisis blástica se parezca a la LLA de precursores de linfocitos B, lo que confirma el origen de la LMC en células madre hematopoyéticas. En el 70% restante de los casos, la crisis blástica es similar a una LMA. Con menor frecuencia, la LMC evoluciona hasta entrar en una fase de fibrosis extensa de la médula ósea que hace que el cuadro se parezca al de una mielofibrosis primaria.

Afortunadamente, para los sujetos afectados, la evolución natural de la LMC ha sufrido un cambio espectacular tras la aparición del tratamiento dirigido. Los inhibidores de la tirosina cinasa *BCR-ABL*, como el imatinib y el nilotinib, inducen la remisión completa en una elevada fracción de pacientes, con escasa toxicidad asociada. El tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa induce, en particular en sujetos con enfermedad inicial, remisiones mantenidas y puede prevenir la aparición de la crisis blástica al suprimir el estímulo de proliferación que provoca la adquisición de nuevas mutaciones. Cuando se produce la recidiva en pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa, con frecuencia sus tumores muestran mutaciones adquiridas en el dominio cinasa de *BCR-ABL* que impiden la unión de los fármacos. En estudios retrospectivos, esas mutaciones están presentes en un pequeño número de células en el momento del diagnóstico y su sobrecrecimiento selectivo se explica por los potentes efectos antitumorales de los inhibidores de *BCR-ABL* e indica que los numerosos tumores resistentes que se detectan aún son «adictos» a las señales que favorecen el crecimiento creadas por *BCR-ABL*. En los casos con enfermedad resistente, el trasplante de células madre hematopoyéticas es curativo en el 70% de los pacientes, pero comporta un riesgo importante, en particular en ancianos.

Policitemia vera

La policitemia vera se caracteriza por una proliferación excesiva de elementos eritroides, granulocíticos y megacariocíticos (panmielosis), pero la mayoría de los signos y síntomas clínicos están relacionados con un incremento absoluto de la masa eritrocítica. La policitemia vera debe distinguirse de la relativa, que es consecuencia de la hemoconcentración. A diferencia de las formas reactivas de la policitemia absoluta, la policitemia vera se asocia a concentraciones séricas bajas de eritropoyetina, que reflejan el crecimiento del clon neoplásico independiente de factores de crecimiento. Este comportamiento se debe a la presencia de mutaciones activadoras en *JAK2*, una tirosina cinasa que actúa en las vías de señalización distales del receptor de eritropoyetina y

en otros receptores del factor de crecimiento. La mutación *JAK2* más frecuente, una sustitución de valina por fenilalanina en el residuo 617, reduce bruscamente la dependencia de los factores de crecimiento para el crecimiento y la supervivencia de las células hematopoyéticas, lo que indica que dichos factores están implicados de forma importante en la patogenia del trastorno.

MORFOLOGÍA

Los principales cambios anatómicos de la policitemia vera se deben al aumento de la volemia y de la viscosidad producido por la policitemia. La plétora de muchos tejidos es característica. El hígado está aumentado de tamaño y a menudo contiene pequeños focos de hematopoyesis extramedular. El bazo muestra un ligero aumento de tamaño (250-300 g) debido a la congestión vascular. **Es frecuente observar trombosis e infartos como consecuencia del aumento de la viscosidad y de la estasis vascular, en particular en el corazón, el bazo y los riñones.** También se producen hemorragias en un tercio de los casos, probablemente debido a la distensión excesiva de los vasos sanguíneos y a la función anómala de las plaquetas. Las hemorragias afectan más a menudo al tubo digestivo, a la orofaringe o al encéfalo. La hemorragia puede ser espontánea, pero más a menudo se produce después de un traumatismo leve o una intervención quirúrgica. Con frecuencia, las plaquetas producidas por el clon neoplásico son disfuncionales, un trastorno que contribuye a la elevación del riesgo de trombosis y hemorragias. Al igual que sucede en la LMC, en sangre periférica a menudo se observa basofilia.

La médula ósea es hiper celular, debido al número aumentado de formas eritroides, mieloides y megacariocíticas. Además, se aprecia cierto grado de fibrosis medular en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico. En un subgrupo de casos, la fibrosis evoluciona a una fase de agotamiento en la que la médula ósea es remplazada en su mayor parte por fibroblastos y colágeno.

Curso clínico

La policitemia vera aparece de manera insidiosa, por lo general al final de la edad media del paciente. Los afectados muestran plétora y a menudo una discreta cianosis. La histamina liberada por los basófilos neoplásicos puede contribuir al *prurito*, así como al aumento de la incidencia de *úlceras pépticas*. Otras molestias pueden explicarse por la tendencia a que se produzcan trombosis y hemorragias, y por la hipertensión. Es frecuente que los pacientes presente *cefalea*, *mareos*, *molestias digestivas*, *hematemesis* y *melenas*. Debido al aumento del metabolismo celular, se encuentra gota sintomática en el 5-10% de los casos, y muchos más sujetos tienen hiperuricemia asintomática.

El diagnóstico se realiza en el laboratorio. *Las cifras de eritrocitos oscilan entre 6 y 10 millones/ μ l y el hematócrito a menudo es del 60% o mayor.* La cifra de granulocitos puede alcanzar las 50.000 células/ μ l y el recuento de plaquetas supera con frecuencia las 400.000/ μ l. Es frecuente que exista *basofilia*. Las plaquetas son funcionalmente anómalas en la mayoría de los casos, y a menudo se ven *plaquetas* gigantes y fragmentos de megacariocitos en sangre. Aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan *complicaciones trombóticas*, que afectan, por lo general, al encéfalo o al corazón. La trombosis de la vena hepática, que causa el síndrome de Budd-Chiari (v. capítulo 15), es una complicación poco común pero grave. Las *hemorragias* leves (p. ej., epistaxis y hemorragias de las encías) son frecuentes y pueden ser potencialmente mortales, y se presentan en el 5-10% de los pacientes. Cuando no se administra tratamiento,

la muerte se produce por complicaciones vasculares en un plazo de meses, aunque la mediana de la supervivencia aumenta a unos 10 años al reducir el recuento de eritrocitos casi hasta la normalidad con flebotomías repetidas.

Por desgracia, la supervivencia prolongada ha demostrado la tendencia de la policitemia vera a evolucionar hasta una «fase de agotamiento» que es similar a una mielofibrosis primaria. Después de una media de 10 años, el 15-20% de los pacientes sufren esa transformación. Como consecuencia de la fibrosis medular extensa, la hematopoyesis se desplaza hacia el bazo, que aumenta mucho de tamaño. También puede darse la transformación a una «crisis blástica» idéntica a la LMA, pero con mucha menor frecuencia que en la LMC. Los inhibidores de JAK2 se encuentran en fase de desarrollo en ensayos clínicos.

Mielofibrosis primaria

En el síndrome mieloproliferativo conocido como mielofibrosis primaria, la «fase de agotamiento» medular se produce al inicio de la enfermedad, a menudo después de un breve período de granulocitosis y trombocitosis. A medida que la hematopoyesis se desplaza desde la médula ósea fibrótica al bazo, al hígado y a los ganglios linfáticos, aparece una esplenomegalia y hepatomegalia extremas. La hematopoyesis extramedular en esas localizaciones está alterada y es ineficiente, lo que da lugar a anemia y trombocitopenia. También puede presentarse neuropatía, pero tiende a ser leve.

PATOGENIA

Los fibroblastos que depositan el colágeno en la médula ósea no son neoplásicos y la fibrosis medular es secundaria a trastornos de las células hematopoyéticas. Se cree que **la proliferación de los fibroblastos se estimula por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor transformador del crecimiento β liberado por los megacariocitos neoplásicos**. Por lo general, la fibrosis medular y la intensa hematopoyesis extramedular son ya evidentes en el momento en que el paciente solicita asistencia médica. Con menor frecuencia, la fibrosis medular es leve en el momento del diagnóstico y el cuadro clínico se parece al que se observa en otros síndromes mieloproliferativos.

Desde el punto de vista de la patogenia y, posiblemente, también del tratamiento, la misma mutación JAK2 que se encuentra en la policitemia vera (una mutación fenilalanina por valina en el residuo del aminoácido 617) está presente en la mitad de los casos de mielofibrosis primaria (así como en una proporción similar de pacientes con trombocitemia esencial) —lo que resalta la superposición entre estas dos entidades—. En la actualidad, se desconoce por qué los tumores que presentan la misma mutación tienen cuadros clínicos tan variados.

MORFOLOGÍA

El frotis de sangre periférica es muy anómalo (fig. 11-27). **Los eritrocitos a menudo muestran formas extrañas (poiquilocitos, dacriocitos)** y es frecuente ver precursores eritroides nucleados junto a leucocitos inmaduros (mielocitos y metamielocitos), una combinación que se conoce como «leucoeritroblastosis». Con frecuencia, también pueden estar presentes plaquetas anormalmente grandes. Por lo general, el **bazo** está muy aumentado de tamaño; en ocasiones llega a pesar hasta 4.000 g debido a la intensa hematopoyesis ex-

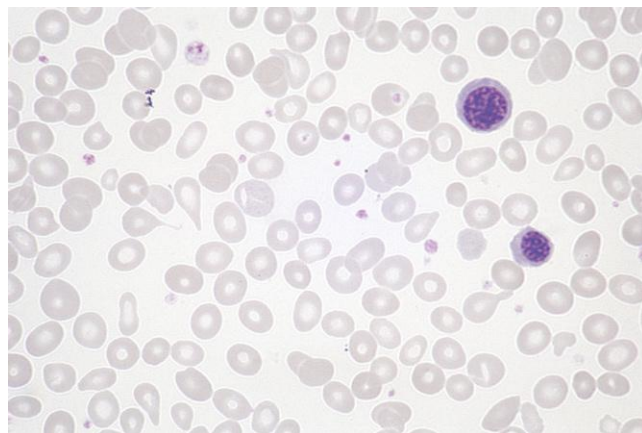


Figura 11-27 Mielofibrosis primaria: frotis de sangre periférica. Son evidentes dos precursores eritroides nucleados y varios dacriocitos. En otros campos se veían células mieloides inmaduras. Puede verse una imagen histológica idéntica en otras enfermedades que producen distorsión y fibrosis en la médula.

tramedular. Es habitual que se produzcan **infartos esplénicos subcapsulares**, a menudo múltiples. En las áreas de hematopoyesis extramedular, los megacariocitos son numerosos y frecuentemente también muestran características morfológicas extrañas. La **hepatomegalia** moderada debida a la hematopoyesis extramedular es habitual. Por su parte, los **ganglios linfáticos** también están afectados por la hematopoyesis extramedular, pero no hasta un grado suficiente como para causen un aumento de tamaño apreciable. La **médula ósea** en los casos avanzados es hipocelular y fibrótica difusamente, mientras que al inicio de la evolución puede ser hipercelular y mostrar solo áreas focales de fibrosis. Los megacariocitos medulares van aumentando en número y en características displásicas a medida que evoluciona la enfermedad.

Curso clínico

En el momento en el que la mayoría de los pacientes solicitan asistencia médica, la enfermedad ya ha evolucionado a la fase de fibrosis medular. En su etapa inicial, la entidad puede mostrar características que hagan sospechar una LMC, pero el *cromosoma Ph está ausente*. La mayoría de los pacientes tienen anemia moderada o grave en el momento del diagnóstico, pero la cifra de leucocitos puede ser normal, reducida o muy elevada. Al inicio de la evolución, la cifra de plaquetas es normal o está elevada, pero finalmente los afectados desarrollan trombocitopenia. Debido al aumento del metabolismo celular, la presencia de *hiperuricemia* y *gota* puede complicar el cuadro.

El pronóstico de esta enfermedad es variable, pero la mediana de supervivencia es de 4-5 años. Existe una amenaza constante de episodios de trombosis y hemorragias, como consecuencia de las anomalías plaquetarias. Es frecuente que se produzcan infartos esplénicos. Entre el 5 y el 15% de las personas afectadas desarrollan una crisis blástica que recuerda a la LMA.

RESUMEN

Neoplasias mieloides

Los tumores mieloides se presentan, principalmente, en adultos y se pueden clasificar en tres grupos principales:

- **Leucemias mieloides agudas (LMA)**
 - Tumores agresivos formados por blastos inmaduros de estirpe mieloide, que rempazan la médula y suprimen la hematopoyesis normal
 - Se asocian a varias mutaciones adquiridas que conducen a la expresión de factores de transcripción anómalos, que interfieren en la diferenciación mieloide
- **Síndromes mieloproliferativos**
 - Tumores mieloides, en los que la producción de elementos formes mieloides está aumentada en un primer momento, lo que provoca cifras elevadas en sangre y hematopoyesis extramedular
 - Habitualmente se relacionan con mutaciones adquiridas que conducen a la activación constitutiva de las tirosina cinasas, que emulan las señales procedentes de los factores de crecimiento normales. Las cinasas patógenas más frecuentes son BCR-ABL (que se asocian a LMC) y la JAK2 mutada (asociada a policitemia vera y mielofibrosis primaria)
 - Todos ellos se pueden transformar en leucemia aguda y llegan a una fase de agotamiento de fibrosis medular asociada a anemia, trombocitopenia y esplenomegalia
- **Síndromes mielodisplásicos**
 - Los tumores mieloides, poco conocidos, se caracterizan por una hematopoyesis alterada e ineficaz
 - Se manifiestan con una o más citopenias y entre el 10 y el 40% de los casos evolucionan a LMA

Neoplasias histiocíticas

Histiocitosis de células de Langerhans

El término *histiocitosis* es un «cajón de sastre» que engloba varios trastornos proliferativos de células dendríticas o macrófagos. Algunos, como los linfomas histiocíticos, muy infrecuentes, son neoplasias muy agresivas, mientras que otros, como la mayoría de las proliferaciones histiocíticas de los ganglios linfáticos, son completamente benignos y reactivos. Entre ambos extremos encontramos un grupo de tumores relativamente infrecuentes formados por células de Langerhans, las *histiocitosis de células de Langerhans*. Como se describe en el capítulo 4, las células de Langerhans son células dendríticas inmaduras que se encuentran en la epidermis. En muchos otros órganos hay células parecidas, que funcionan capturando antígenos y presentándolos a los linfocitos T.

La proliferación de las células de Langerhans adopta formas clínicas variadas, pero se cree que todas ellas giran en torno al mismo trastorno básico. Cuando prolifera, la célula de Langerhans expresa antígenos de clase II del CPH, CD1a y langerina. Esta última es una proteína transmembranosa que se almacena en los *gránulos de Birbeck*, unas estructuras pentalaminares citoplasmáticas a modo de bastones que en las microfotografías electrónicas muestran una periodicidad característica y, en

ocasiones, un extremo dilatado (aspecto en «raqueta de tenis»). Con el microscopio óptico, las células de Langerhans en proliferación no se parecen a sus homólogos dendríticos normales, ya que presentan un citoplasma abundante, a menudo vacuolado, y núcleos vesiculosos, por lo que se parecen más a los macrófagos tisulares (que los morfólogos llaman histiocitos) —de ahí el nombre de *histiocitosis de células de Langerhans*—.

La histiocitosis de células de Langerhans se manifiesta en forma de tres entidades clínico-patológicas relativamente diferenciadas. La *histiocitosis de células de Langerhans multisistémica (enfermedad de Letterer-Siwe)* se presenta, en general, en niños menores de 2 años, con lesiones cutáneas multifocales que, macroscópicamente, parecen erupciones cutáneas seborreicas, formadas por las células de Langerhans. La mayoría de los pacientes presentan hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, lesiones pulmonares y (en fases posteriores de la evolución) lesiones osteolíticas destructivas. El extenso infiltrado medular a menudo provoca pancitopenia y predispone a la aparición de infecciones de repetición, como la otitis media y la mastoiditis. La enfermedad es rápidamente mortal sin tratamiento, aunque la supervivencia a los 5 años con quimioterapia intensiva es del 50%.

La *histiocitosis de células de Langerhans unisistémica (granuloma eosinófilo)* puede ser unifocal o multifocal. Se caracteriza por la acumulación expansiva y erosiva de células de Langerhans, por lo general, dentro de las cavidades medulares de los huesos o, con menor frecuencia, en la piel, los pulmones o el estómago. Las células de Langerhans están entremezcladas con cantidades variables de linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos, que, habitualmente, aunque no siempre, son prominentes. Se pueden afectar prácticamente todos los huesos del sistema óseo, si bien la bóveda craneal, las costillas y el fémur son los que se afectan con mayor frecuencia. La enfermedad unifocal es la más común en el sistema óseo. Puede ser asintomática o puede causar dolor, sensibilidad o fracturas patológicas. Se trata de un trastorno indolente que puede curarse espontáneamente o mediante la resección o irradiación locales. Por su parte, cuando es multifocal, la enfermedad unisistémica afecta a niños y normalmente se manifiesta con múltiples masas óseas erosivas que, en ocasiones, se extienden hacia los tejidos blandos. En el 50% de los casos, la afectación del tallo hipofisario posterior del hipotálamo provoca diabetes insípida. La combinación de defectos en la bóveda craneal, diabetes insípida y exoftalmos se conoce como *triada de Hand-Schüller-Christian*. La regresión es espontánea en muchos casos, mientras que otros son tratados satisfactoriamente con quimioterapia.

El descubrimiento de que las distintas formas clínicas a menudo se asocian a una mutación adquirida de la cinasa serina/treonina BRAF, una sustitución de valina por glutamato en el residuo 600 que altera la hiperactividad de la cinasa, nos da una pista de la patogenia de los tumores de las células de Langerhans. Esta misma mutación se encuentra en varios tumores, como la tricoleucemia, los nevos benignos, el melanoma, el carcinoma papilar de tiroides y algunos cánceres de colon (v. capítulo 5). BRAF es un componente de la vía de señalización Ras que dirige la proliferación y la supervivencia de las células, un efecto que contribuye al crecimiento de las células de Langerhans neoplásicas.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

El cuadro clínico de los trastornos hemorrágicos se caracteriza por hemorragias anómalas que aparecen espontáneamente o después de algún acontecimiento desencadenante (p. ej., traumatismo o cirugía). Como se comenta en el capítulo 3, la coagulación normal incluye la participación de la pared del

vaso, las plaquetas y los factores de coagulación, de lo que se deduce que las anomalías que se presenten en cualquiera de esos componentes pueden provocar una hemorragia de trascendencia clínica. A continuación, se revisan las pruebas de laboratorio que se utilizan para evaluar a los pacientes en los que se sospecha un

trastorno hemorrágico, junto con los principios implicados. Asimismo, se comentarán algunos trastornos de la coagulación.

Las pruebas más importantes cuando se sospecha una coagulopatía son:

- *Tiempo de protrombina (TP)*. Esta prueba evalúa las vías extrínseca y común de la coagulación. Mide el tiempo (en segundos) que se necesita para que el plasma coagule después de añadir tromboplastina tisular (p. ej., extracto de cerebro) e iones Ca^{2+} . Un TP prolongado puede ser consecuencia de una deficiencia de factor V, VII o X, de protrombina o de fibrinógeno, o bien puede deberse a la presencia de un inhibidor adquirido (normalmente, un anticuerpo) que interfiere en la vía extrínseca.
- *Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)*. Esta prueba evalúa las vías de coagulación intrínseca y común. Mide el tiempo (en segundos) necesario para que el plasma coagule después de añadir caolín, cefalina y Ca^{2+} . El caolín activa el factor XII dependiente del contacto y la cefalina sustituye los fosfolípidos plaquetarios. La prolongación del TTP puede deberse a la deficiencia de factor V, VIII, IX, X, XI o XII, protrombina o fibrinógeno, o a la presencia de un inhibidor adquirido que interfiera en la vía intrínseca.
- *Recuento de plaquetas*. Se obtiene en sangre anticoagulada utilizando un contador electrónico de partículas. El intervalo de referencia varía de 150.000 a 450.000/ μl y los recuentos que queden fuera del mismo deben ser confirmados mediante la inspección visual de un frotis de sangre periférica.
- *Pruebas de función plaquetaria*. En la actualidad no se dispone de una prueba que, por sí sola, proporcione una evaluación adecuada de las funciones complejas de las plaquetas. Las pruebas de agregación plaquetaria que miden la respuesta de las plaquetas a ciertos agonistas, así como las pruebas cualitativas y cuantitativas que valoran el factor de von Willebrand (FvW) (que, como se recordará, es necesario para la adhesión de las plaquetas al colágeno subvascular) son de uso habitual en la práctica clínica. Una prueba más antigua, el tiempo de hemorragia, tiene cierto valor, pero lleva tiempo hacerla y es difícil de estandarizar, por lo que solo se realiza en contadas ocasiones. Los nuevos métodos instrumentales que proporcionan mediciones cuantitativas de la función plaquetaria son prometedores, pero aún no están disponibles para su uso rutinario en la consulta.

Además, existen otras pruebas más especializadas que miden las concentraciones de algunos factores de coagulación y los productos de degradación de la fibrina, o que evalúan la presencia de anticoagulantes circulantes.

Los trastornos hemorrágicos pueden deberse a anomalías de vasos, plaquetas o factores de coagulación, solos o en combinación. La hemorragia secundaria a la *fragilidad vascular* se presenta en caso de deficiencia de vitamina C (escorbuto) (v. capítulo 7), amiloidosis sistémica (v. capítulo 4), uso crónico de glucocorticoides, afecciones hereditarias infrecuentes que afectan al tejido conjuntivo, y un gran número de vasculitis infecciosas y por hipersensibilidad. Esas vasculitis comprenden la meningococemia, la endocarditis infecciosa, las rickettsiosis, el tífus y la púrpura de Schönlein-Henoch. Algunas de esas afecciones se comentan en otros capítulos y otras quedan fuera del ámbito de esta obra. La hemorragia que aparece como consecuencia únicamente de la fragilidad vascular se caracteriza por la aparición «espontánea» de petequias y equimosis en piel y mucosas (probablemente como consecuencia de un traumatismo leve). En la mayoría de los casos, las pruebas de coagulación son normales. *Las hemorragias también pueden desencadenarse por afecciones sistémicas que inflaman o dañan las células endoteliales*. Si son suficientemente graves, tales agresiones convierten el recubrimiento vascular en una superficie protrombótica que activa la coagulación por

todo el sistema circulatorio, una situación que se conoce como coagulación intravascular diseminada (CID) (se comenta en la sección siguiente). Paradójicamente, en la CID, las plaquetas y los factores de coagulación se consumen más rápidamente de lo que se pueden remplazar, lo que provoca unas deficiencias que pueden provocar hemorragias graves (una situación que se conoce como *coagulopatía de consumo*).

La *deficiencia de plaquetas* (trombocitopenia) es una causa importante de hemorragia. Se produce en varias situaciones clínicas que se comentarán más adelante. Otros trastornos hemorrágicos se deben a *defectos cualitativos en la función plaquetaria*, que pueden ser *adquiridos*, como en la uremia y algunos síndromes mieloproliferativos y después de tomar ácido acetilsalicílico, o *hereditarios*, como en la enfermedad de von Willebrand y otros trastornos congénitos infrecuentes. Los signos clínicos de la función inadecuada de las plaquetas comprenden hematomas fáciles, epistaxis, hemorragias excesivas ante traumatismos leves y menorragia.

En los trastornos hemorrágicos asociados a los defectos de uno o más factores de coagulación, el TP, el TTP o ambos están prolongados. A diferencia de los defectos de las plaquetas, en general no hay petequias o hemorragias en mucosas. Por el contrario, las hemorragias tienden a producirse en la zona del cuerpo que sufre un traumatismo, como las articulaciones de las extremidades inferiores. La hemorragia puede ser masiva en caso de cirugía, procedimientos dentales o un traumatismo grave. A esta categoría pertenecen las hemofilias, un grupo importante de trastornos hereditarios de la coagulación.

No es raro que las hemorragias se presenten como consecuencia de una combinación de defectos. Así sucede en la CID, en la cual la trombocitopenia y la deficiencia de factores de coagulación contribuyen a la hemorragia, y en la enfermedad de von Willebrand, un trastorno hereditario bastante frecuente en el que tanto la función plaquetaria como (en menor grado) la función de los factores de coagulación son anómalos.

Teniendo en cuenta estos principios generales, pasamos a describir algunos trastornos hemorrágicos.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada (CID) se produce como complicación de una amplia variedad de trastornos. *La CID se debe a la activación sistémica de la coagulación y desemboca en la formación de trombos en toda la microcirculación. En consecuencia, se consumen plaquetas y factores de coagulación, y, secundariamente, se activa la fibrinólisis*. Por tanto, la CID puede dar lugar a hipoxia tisular y microinfartos causados por miles de microtrombos, pero también a un trastorno hemorrágico relacionado con la activación patológica de la fibrinólisis y la depleción de los elementos necesarios para la hemostasia (por lo que recibe el nombre de *coagulopatía de consumo*). Probablemente esta entidad cause hemorragias con mayor frecuencia que todos los trastornos congénitos de la coagulación juntos.

PATOGENIA

Antes de comentar los trastornos específicos asociados a la CID, se describirán someramente los mecanismos patógenos por los cuales se produce la coagulación intravascular. En este momento, puede ser útil recordar algunos comentarios previos sobre la coagulación sanguínea normal (v. capítulo 3). En este momento basta con recordar que la coagulación se puede iniciar por la vía extrínseca, que se desencadena por la liberación de factor tisular (tromboplastina tisular), o la vía intrínseca,

que implica la activación del factor XII por el contacto con la superficie, el colágeno u otras sustancias de carga negativa. Ambas vías provocan la generación de trombina. Normalmente la coagulación está limitada por la rápida desaparición de los factores de coagulación activados por los macrófagos y el hígado, por la presencia de anticoagulantes endógenos (p. ej., proteína C) y por la activación concomitante de la fibrinólisis.

Por lo general, la CID se desencadena por: 1) la liberación de factor tisular o sustancias tromboplásticas en la circulación, o 2) un daño generalizado de las células endoteliales (fig. 11-28). Las sustancias tromboplásticas se pueden liberar hacia la circulación desde varias fuentes —por ejemplo, la placenta en caso de complicaciones obstétricas o algunos tipos de células cancerosas, en particular las de la leucemia promielocítica aguda y los adenocarcinomas—. Las células cancerosas también pueden provocar coagulación por otras vías, por ejemplo por la liberación de enzimas proteolíticas y mediante la expresión de factor tisular. En la septicemia por gramnegativos y grampositivos (causas importantes de CID), las endotoxinas o exotoxinas estimulan la liberación de factor tisular de los monocitos. Los monocitos activados también liberan IL-1 y factor de necrosis tumoral, dos sustancias que estimulan la expresión de factor tisular en las células endoteliales y disminuyen simultáneamente la de la trombomodulina. Recuérdese que esta última activa la proteína C, un anticoagulante (v. capítulo 3). El resultado neto de esas alteraciones es el aumento de la generación de trombina y el bloqueo de vías inhibitorias que limitan la coagulación.

Una lesión grave de las células endoteliales puede iniciar una CID al causar la liberación del factor tisular y exponer el colágeno y el factor de von Willebrand desde el subendotelio. No obstante, incluso las formas sutiles de daño endotelial pueden liberar la actividad procoagulante al estimular el aumento de la expresión de factor tisular en la superficie de las células endoteliales. La lesión endotelial generalizada puede producirse por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (p. ej., en el lupus eritematoso sistémico), por temperaturas

extremas (p. ej., después de un golpe de calor o quemaduras) o por infecciones (p. ej., debido a meningococos o rickettsias). Como se comentó en el capítulo 3, la lesión endotelial es una consecuencia importante de la endotoxemia y no resulta sorprendente que la CID sea una complicación frecuente de la septicemia por gramnegativos.

En la tabla 11-12 se mencionan los trastornos asociados a la CID. De entre ellos, la CID se asocia más a menudo con septicemia, complicaciones obstétricas, procesos malignos y traumatismos graves (especialmente, traumatismo craneoencefálico). Los acontecimientos que inician el cuadro en esas situaciones son variados y, a menudo, están interrelacionados. Por ejemplo, en las afecciones obstétricas, el factor tisular derivado de la placenta, un feto muerto retenido o el líquido amniótico entra a la circulación. No obstante, el shock, la hipoxia y la acidosis a menudo coexisten y pueden provocar una lesión endotelial generalizada. El traumatismo craneoencefálico libera grasa y fosfolípidos que actúan como factores de contacto y, por tanto, activan la vía intrínseca de la cascada de la coagulación.

Sea cual sea el mecanismo patógeno, la CID tiene dos consecuencias. En primer lugar, se produce un **depósito generalizado de fibrina dentro de la microcirculación**. La obstrucción asociada provoca isquemia en los órganos más afectados o más vulnerables y hemólisis cuando los eritrocitos sufren traumatismos al atravesar los vasos estenosados por los trombos de fibrina (**anemia hemolítica microangiopática**). En segundo lugar, se produce una **diátesis hemorrágica** como consecuencia de la depleción de plaquetas y factores de coagulación, así como de la liberación secundaria de activadores del plasminógeno. La plasmina escinde no solo la fibrina (fibrinólisis) sino también los factores V y VIII, con lo que su concentración disminuye aún más. Además, la fibrinólisis da lugar a productos de degradación de la fibrina que inhiben la agregación plaquetaria, tienen actividad antitrombina y alteran la polimerización de la fibrina, factores todos ellos que contribuyen a la insuficiencia hemostática (v. fig. 11-28).

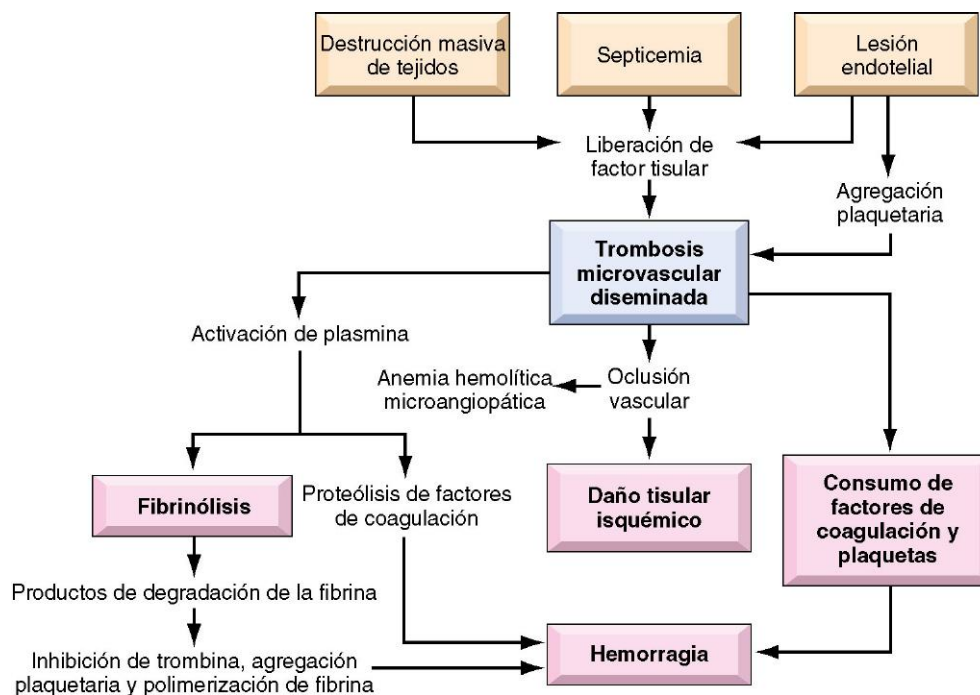


Figura 11-28 Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

Tabla 11-12 Trastornos mayores asociados a coagulación intravascular diseminada

Complicaciones obstétricas
Desprendimiento de placenta
Feto muerto retenido
Aborto séptico
Embolia de líquido amniótico
Toxemia
Infecciones
Septicemia (gramnegativos y grampositivos)
Meningococemia
Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas
Histoplasmosis
Aspergilosis
Paludismo
Neoplasias
Carcinomas de páncreas, próstata, pulmón y estómago
Leucemia promielocítica aguda
Lesión tisular masiva
Traumatismo
Quemaduras
Cirugía extensa
Otros
Hemólisis intravascular aguda, picadura de serpiente, hemangioma gigante, shock, golpe de calor, vasculitis, aneurisma aórtico, enfermedad hepática

MORFOLOGÍA

Los **microtrombos** de la CID se encuentran más a menudo en las arteriolas y en los capilares de los riñones, suprarrenales, del cerebro y del corazón, pero no respeta ningún órgano. Los glomérulos contienen pequeños trombos de fibrina que pueden asociarse solo a una tumefacción reactiva sutil de las células endoteliales o a grados variables de glomerulitis focal. Las oclusiones microvasculares dan lugar a pequeños infartos de la corteza renal. En casos graves, la isquemia puede destruir toda la corteza y causan necrosis cortical renal bilateral. La afectación de las glándulas suprarrenales puede producir el **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (v. capítulo 19). También es frecuente encontrar microinfartos en el cerebro, a menudo rodeados por focos microscópicos o macroscópicos de hemorragia. Pueden aparecer signos neurológicos extraños. En el corazón, y a menudo también en la hipófisis anterior, se ven cambios similares. La CID puede contribuir al desarrollo de la **necrosis hipofisaria posparto de Sheehan** (v. capítulo 19). La eclampsia (toxemia del embarazo) es un estado hipercoagulable que se puede asociar a una trombosis en la placenta, el hígado, los riñones, el cerebro y la hipófisis (v. capítulo 18). La tendencia hemorrágica asociada a la CID se manifiesta no solo por hemorragias más graves de las esperadas cerca de los focos de infarto, sino también por petequias y equimosis difusas en la piel, en las serosas de cavidades corporales, en el epicardio, en el endocardio, en los pulmones y en la mucosa del aparato urinario.

Curso clínico

Como se puede imaginar, el abanico de las posibles manifestaciones clínicas es enorme, en función del equilibrio entre la coagulación y las tendencias hemorrágicas. En general, la CID aguda (p. ej., la que se asocia a complicaciones obstétricas) está dominada por una diátesis hemorrágica, mientras que la CID crónica

(p. ej., como sucede en los pacientes con cáncer) tiende a manifestarse con signos y síntomas relacionados con la trombosis. Las anomalías de la coagulación se limitan, por lo general, a la microcirculación, pero en ocasiones también afectan a los grandes vasos. Las manifestaciones pueden ser mínimas o puede haber shock, con insuficiencia renal aguda, disnea, cianosis, convulsiones y coma. Se debe sospechar CID tras una hemorragia posparto prolongada y abundante o por la presencia de petequias y equimosis en la piel. Estas pueden ser las únicas manifestaciones o puede haber una hemorragia grave en el intestino o el aparato urinario. La evaluación de laboratorio revela *trombocitopenia y prolongación del TP y del TTP* (por la depleción de plaquetas, factores de coagulación y fibrinógeno). Los productos de degradación de la fibrina están aumentados en plasma.

El pronóstico es muy variado, dependiendo de la naturaleza del trastorno subyacente y de la gravedad de la coagulación intravascular y la fibrinólisis. La CID aguda puede ser potencialmente mortal y se puede tratar intensivamente con anticoagulantes, como heparina, o con los coagulantes que contiene el plasma fresco congelado. Por el contrario, en ocasiones, la CID crónica se identifica de forma inesperada en un análisis de laboratorio. En cualquier caso, el tratamiento definitivo debe dirigirse a la causa subyacente.

TROMBOCITOPENIA

La *trombocitopenia aislada se asocia a tendencia hemorrágica y pruebas de coagulación normales*. Una cifra menor de 150.000 plaquetas/ μ l se considera indicativa de trombocitopenia, aunque el riesgo de hemorragias postraumáticas aumenta solo cuando la cifra de plaquetas desciende hasta 20.000 o 50.000 plaquetas/ μ l y el riesgo de hemorragias espontáneas es evidente cuando la cifra cae es menor de 20.000 plaquetas/ μ l. La mayoría de las hemorragias se producen en vasos sanguíneos superficiales pequeños y dan lugar a petequias o equimosis grandes en la piel, en las mucosas del tubo digestivo y del aparato urinario, y en otras localizaciones. Las hemorragias más extensas en el sistema nervioso central representan un grave riesgo en las personas con descensos muy importantes de la cifra de plaquetas.

Las principales causas de trombocitopenia se resumen en la tabla 11-13. La trombocitopenia de trascendencia clínica se limita a los trastornos con descenso de la producción de plaquetas o aumento de la destrucción de las mismas. Cuando la causa es el aumento de la destrucción de plaquetas, la médula ósea muestra, por lo general, un incremento compensador del número de megacariocitos. Por tanto, el estudio de la médula ósea permite distinguir entre las dos categorías principales de trombocitopenia. También es interesante destacar que la *trombocitopenia es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes del sida*. Puede presentarse al inicio de la evolución de la infección por el VIH, con un mecanismo multifactorial, que incluye la destrucción de plaquetas mediada por inmunocomplejos, autoanticuerpos antiplaquetarios y supresión del desarrollo y supervivencia de los megacariocitos mediada por el VIH.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

La púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI) presenta dos subtipos clínicos. La *PTI crónica* es un trastorno relativamente frecuente que tiende a afectar a mujeres entre 20 y 40 años. La *PTI aguda* es una forma autolimitada que se ve principalmente en niños después de infecciones víricas.

En el 80% de los casos de PTI crónica se pueden detectar anticuerpos dirigidos contra los complejos de glucoproteínas IIb/IIIa o Ib/IX en la membrana plaquetaria. El bazo es un punto importante

Tabla 11-13 Causas de trombocitopenia

Disminución de la producción de plaquetas
Disfunción generalizada de la médula ósea
Anemia aplásica: congénita y adquirida
Infiltración medular: leucemia, cáncer diseminado
Deterioro selectivo de la producción de plaquetas
Inducida por sustancias: alcohol, tiacidas, fármacos citotóxicos
Infecciones: sarampión, infección por el VIH
Megacariocitopoyesis ineficaz
Anemia megaloblástica
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Reducción de la supervivencia de las plaquetas
Destrucción inmunitaria
Autoinmune: púrpura trombocitopénica inmunitaria, lupus eritematoso sistémico
Isoinmune: postransfusional y neonatal
Medicamentosa: quinidina, heparina, sulfamidas
Infecciones: mononucleosis infecciosa, infección por VIH, infección por citomegalovirus
Destrucción no inmunitaria
Coagulación intravascular diseminada
Púrpura trombótica trombocitopénica
Hemangiomas gigantes
Anemias hemolíticas microangiopáticas
Secuestro
Hiperesplenismo
Por dilución
Transfusiones repetidas (p. ej., por pérdida masiva de sangre)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

de producción de anticuerpos antiplaquetarios y el principal punto de destrucción de las plaquetas revestidas de IgG. Aunque la esplenomegalia no es una característica de la PTI crónica no complicada, la importancia que tiene el bazo en la destrucción prematura de las plaquetas queda demostrada por los beneficios de la esplenectomía, que normaliza la cifra de plaquetas e induce una remisión completa en más de dos tercios de los pacientes. La médula ósea suele contener un mayor número de megacariocitos, un hallazgo frecuente en todas las formas de trombocitopenia causadas por el aumento de la destrucción de las plaquetas.

El inicio de la PTI crónica es insidioso. Los hallazgos más frecuentes son petequias, hematomas fáciles, epistaxis, encías hemorrágicas y hemorragias después de un traumatismo leve. Afortunadamente, las hemorragias intracerebrales o subaracnoideas más graves son poco comunes. El diagnóstico se basa en las características clínicas, la presencia de trombocitopenia, la exploración de la médula y la exclusión de una PTI secundaria. No disponemos de pruebas clínicas fiables para detectar anticuerpos antiplaquetarios.

Trombocitopenia inducida por heparina

Este tipo especial de trombocitopenia medicamentosa (descrita con más detalle en el capítulo 3) merece un breve comentario por su importancia clínica. El 3-5% de los pacientes desarrollan una trombocitopenia moderada o grave después de 1-2 semanas de tratamiento con heparina no fraccionada. El trastorno se debe a la aparición de anticuerpos IgG que se unen al factor plaquetario 4

en las membranas de la plaqueta en un proceso dependiente de heparina. La activación resultante de las plaquetas induce su agregación, con lo que se exagera la afección que se pretendía tratar con la heparina: la trombosis. Se producen trombosis tanto venosas como arteriales, incluso en caso de una trombocitopenia intensa, y la morbilidad puede ser importante (p. ej., pérdida de extremidades) e incluso mortal. La retirada del tratamiento con heparina rompe el ciclo de activación y consumo de plaquetas. El riesgo de esta complicación se reduce (pero no se previene por completo) si se usan heparinas de bajo peso molecular.

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico

El término *microangiopatías trombóticas* comprende un espectro de síndromes clínicos entre los que se encuentran la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU). Tal como se definió en sus orígenes, la PTT se asocia a la pentada de fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, defectos neurológicos temporales e insuficiencia renal. El SHU también se asocia a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, pero se distingue de la PTT por la ausencia de síntomas neurológicos, el predominio de la insuficiencia renal aguda y su aparición frecuente en niños (v. capítulo 13). La experiencia clínica ha difuminado esas distinciones, ya que muchos adultos con PTT carecen de uno o más de los cinco criterios y algunos pacientes con SHU tienen fiebre y disfunción neurológica. *Fundamental para ambas afecciones es la formación diseminada de trombos ricos en plaquetas en la microcirculación.* El consumo de plaquetas provoca trombocitopenia, y la estenosis de los vasos sanguíneos por los trombos ricos en plaquetas da lugar a anemia hemolítica microangiopática.

PATOGENIA

Durante muchos años, la patogenia de la PTT era un enigma, aunque el tratamiento con plasmaféresis (que empezó a usarse a comienzos de los años setenta) ha conseguido que en la actualidad esta enfermedad, que era casi siempre mortal, sea tratada con éxito en más del 80% de las personas afectadas. También conocemos la causa subyacente de la mayoría de los casos de PTT. Brevemente, **los pacientes sintomáticos carecen de la metaloproteinasa ADAMTS 13**. Esta enzima degrada los multímeros de FvW de muy alto peso molecular; por tanto, la deficiencia de ADAMTS 13 permite que los multímeros anormalmente grandes de FvW se acumulen en el plasma. En determinadas circunstancias, esos multímeros descomunales de FvW favorecen la formación de microagregados de plaquetas por todo el aparato circulatorio. La superposición de una lesión de las células endoteliales (causada por alguna otra dolencia) potencia aún más la formación de microagregados, con lo que se inicia o se exagera una PTT clínicamente evidente.

La deficiencia de ADAMTS 13 puede ser hereditaria o adquirida, esta última mediante la formación de autoanticuerpos que se unen a la metaloproteinasa y la inhiben. La PTT debe sospecharse en cualquier paciente con trombocitopenia no explicada y anemia hemolítica microangiopática, ya que cualquier retraso en el diagnóstico puede resultar mortal.

Aunque es clínicamente parecido a la PTT, el SHU tiene una patogenia diferente. La mayoría de los casos en niños y

ancianos se activan por una gastroenteritis infecciosa causada por la cepa O157:H7 de *E. coli*. Este microorganismo elabora una toxina de tipo Shiga que daña las células endoteliales, con lo que se inicia la activación y la agregación de las plaquetas. A menudo, las personas afectadas presentan una diarrea sanginolenta, seguida, pocos días después, por una insuficiencia renal aguda y anemia microangiopática. La recuperación es posible con tratamiento de soporte y plasmaféresis, pero los casos más graves terminan en daño renal irreversible y muerte. Aproximadamente el 10% de los casos de SHU se deben a mutaciones hereditarias o a autoanticuerpos que provocan la deficiencia de factor H, factor I o CD46, cada uno de los cuales es un factor regulador negativo de la cascada alternativa del complemento. La ausencia de esos factores provoca una activación no controlada del complemento después de una lesión endotelial leve, que termina en trombosis. El SHU también puede verse después de otras exposiciones (p. ej., a algunos fármacos o radiación) que dañan las células endoteliales. En este caso, el pronóstico es más reservado, ya que las afecciones subyacentes que desencadenan esas formas de SHU a menudo son crónicas o potencialmente mortales.

Aunque la CID y las microangiopatías trombóticas comparten características como la oclusión microvascular y la anemia hemolítica microangiopática, son entidades de mecanismos patógenos diferentes. A diferencia de lo que sucede en la CID, la activación de la cascada de la coagulación no tiene una gran importancia en la PTT y en el SHU; por eso, en general, los resultados de las pruebas de coagulación (como el TP y el TTP) en el laboratorio son normales.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Los trastornos de la coagulación son consecuencia de deficiencias tanto congénitas como adquiridas de factores de coagulación. Las deficiencias adquiridas son más frecuentes y a menudo afectan a varios factores simultáneamente. Como se comenta en el capítulo 7, la *vitamina K* es necesaria para la síntesis de

protrombina y de los factores de coagulación VII, IX y X, y su deficiencia causa un grave defecto de la coagulación. El hígado sintetiza varios factores de coagulación, pero también elimina de la circulación muchos otros que están activados. Por tanto, las enfermedades parenquimatosas hepáticas son causas frecuentes de las diátesis hemorrágicas complejas. Como ya hemos comentado, la CID también puede provocar deficiencias de varios factores simultáneamente. Pocas veces, los autoanticuerpos pueden causar deficiencias adquiridas limitadas a un solo factor.

Se han identificado deficiencias hereditarias de cada uno de los factores de coagulación. Las hemofilias A (una deficiencia de factor VIII) y B (enfermedad de Christmas, una deficiencia de factor IX) son rasgos ligados al cromosoma X, mientras que la mayoría de las deficiencias son trastornos autosómicos recesivos. De las deficiencias hereditarias, solo la enfermedad de von Willebrand, y las hemofilias A y B son suficientemente frecuentes como para que una descripción más extensa de las mismas esté justificada.

Deficiencias del complejo factor VIII-factor de von Willebrand

La hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand se deben a defectos cualitativos o cuantitativos que afectan al complejo factor VIII-factor de von Willebrand. Como base para el siguiente comentario sobre esos trastornos, es útil revisar la estructura y la función de esas dos proteínas (fig. 11-29).

Como se acaba de describir, el factor VIII es un cofactor esencial para el factor IX, que activa el factor X en la vía de coagulación intrínseca. El factor VIII circulante se une de forma no covalente al FvW, que existe en forma de multímeros de hasta 20 MDa de peso. Esas dos proteínas están codificadas por genes separados y se sintetizan en células diferentes. Las células endoteliales son la principal fuente del FvW plasmático, mientras que la mayor parte del factor VIII se sintetiza en el hígado. El FvW se encuentra en el plasma (en asociación con el factor VIII), en gránulos plaquetarios, en vesículas citoplasmáticas dentro de las células endoteliales, denominadas cuerpos de Weibel-Palade, y en el subendotelio, donde se une al colágeno.

Cuando las células endoteliales se desprenden como consecuencia de un traumatismo o una lesión, el FvW subendotelial

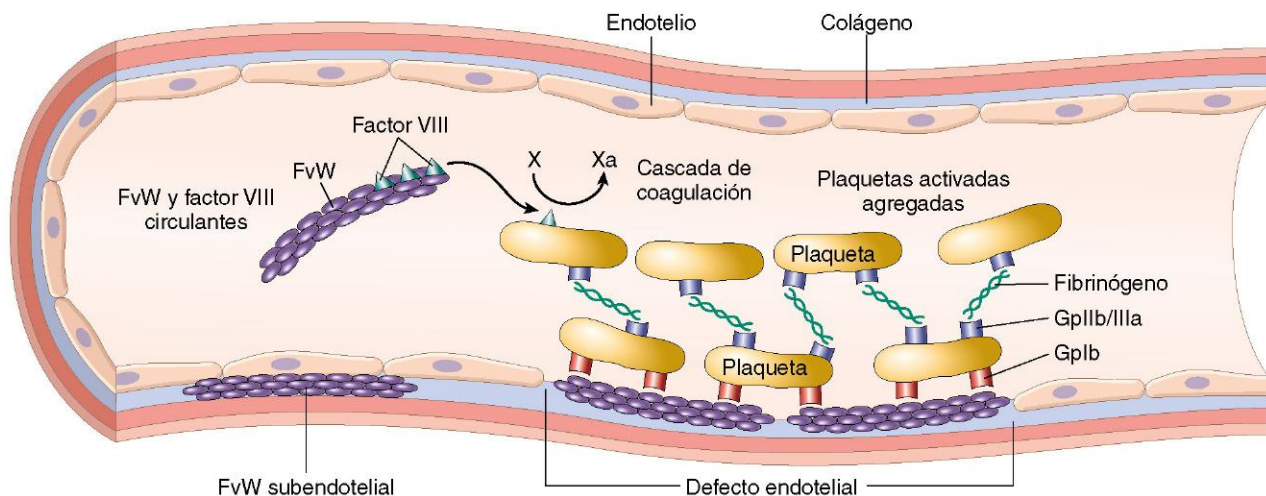


Figura 11-29 Estructura y función del complejo factor VIII-factor de von Willebrand (FvW). El factor VIII y el FvW circulan como un complejo. El FvW también se detecta en la matriz subendotelial de los vasos sanguíneos normales. El factor VIII participa en la cascada de la coagulación al activar el factor X a través del factor IX (*no se muestra*). El FvW provoca la adhesión de las plaquetas en el colágeno subendotelial, principalmente a través del receptor plaquetario glucoproteína Ib (GpIb).

queda expuesto y se une a las plaquetas, principalmente a través de la glucoproteína Ib y, en menor grado, mediante la glucoproteína IIb/IIIa (v. fig. 11-29). La función más importante del FvW es facilitar la adhesión de las plaquetas al vaso sanguíneo dañado, un acontecimiento precoz crucial en la formación de un tapón hemostático. La adhesión inadecuada de la plaqueta parece ser la causa de la tendencia hemorrágica en la enfermedad de von Willebrand. Además de su función en la adhesión de las plaquetas, el FvW también estabiliza el VIII, por lo que su deficiencia conduce a una deficiencia secundaria de factor VIII.

Las distintas formas de la enfermedad de von Willebrand se diagnostican midiendo la cantidad, el tamaño y la función del FvW. Esta última se evalúa usando una prueba de aglutinación de plaquetas con ristocetina. Esta «activa» de alguna manera la unión bivalente del FvW y la glucoproteína Ib de la membrana plaquetaria, creando «puentes» interplaquetarios que provocan la aglomeración (aglutinación), un resultado que se puede medir con facilidad. Por tanto, la aglutinación de las plaquetas dependiente de ristocetina sirve como un bioensayo útil para medir el FvW.

Con esta base, podemos pasar, a continuación, a describir las enfermedades que se presentan como consecuencia de las deficiencias del complejo factor VIII-FvW.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand se transmite como un trastorno autosómico dominante. Por lo general, se presenta como una hemorragia espontánea desde las mucosas, una hemorragia excesiva en una herida y menorragia. No siempre se reconoce, ya que el diagnóstico requiere pruebas sofisticadas y las manifestaciones clínicas a menudo son más bien leves. En realidad, esta enfermedad es sorprendentemente prevalente, en particular en personas de ascendencia europea. Se calcula que aproximadamente el 1% de las personas de EE. UU. sufren una enfermedad de von Willebrand, lo que la convierte en el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente.

Las personas con enfermedad de von Willebrand tienen defectos complejos de la función plaquetaria y de la coagulación, pero en la mayoría de los casos solo el defecto plaquetario produce signos clínicos. Las excepciones son aquellos pacientes infrecuentes que tienen enfermedad de von Willebrand homocigótica, en los que existe la deficiencia concomitante de factor VIII de gravedad suficiente como para producir unas características similares a las de una hemofilia (descritas más adelante).

La variante clásica y más frecuente de la enfermedad de von Willebrand (tipo I) es un trastorno autosómico dominante en el cual la cantidad de FvW circulante está reducido. También se aprecia un descenso mensurable, aunque clínicamente no significativo, de las concentraciones de factor VIII. Las otras variantes menos frecuentes de la enfermedad de von Willebrand se deben a mutaciones que producen defectos tanto cualitativos como cuantitativos del FvW. El tipo II se divide en varios subtipos que se caracterizan por la pérdida selectiva de multímeros de FvW de alto peso molecular. Como esos multímeros grandes son la forma más activa, existe una deficiencia de FvW. En el tipo IIA no se sintetizan multímeros de alto peso molecular, lo que provoca una deficiencia verdadera. En el tipo IIB se sintetizan multímeros de alto peso molecular anómalos e «hiperfuncionales» que son eliminados con rapidez de la circulación. Esos multímeros de alto peso molecular causan agregación plaquetaria espontánea (una situación que recuerda a los agregados de multímeros de muy alto peso molecular que se ven en la PTT). De hecho, algunas personas con enfermedad de von Willebrand de tipo IIB tienen una trombocitopenia

crónica leve, que, según se supone, es secundaria al consumo de plaquetas.

Hemofilia A: deficiencia del factor VIII

La hemofilia A es la causa hereditaria más frecuente de hemorragias graves. Se trata de un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se debe al descenso de actividad del factor VIII. Afecta principalmente a los hombres. Con mucha menor frecuencia se ven hemorragias excesivas en mujeres heterocigóticas, quizá debido a la inactivación preferente del cromosoma X portador del gen normal del factor VIII (lionización desfavorable). Aproximadamente el 30% de los casos se deben a mutaciones nuevas, y en el resto se encuentran antecedentes familiares positivos. La hemofilia A grave se observa en personas con deficiencias importantes de factor VIII (niveles de actividad menores del 1% de la normalidad). Las deficiencias más leves pueden ser solo evidentes cuando aparecen simultáneamente otras afecciones predisponentes, como un traumatismo. Los grados variables de deficiencia del factor VIII se explican por la existencia de muchas mutaciones causantes diferentes. Al igual que sucede en las talasemias, se han identificado varios tipos de lesiones genéticas (p. ej., delecciones, inversiones o mutaciones de la unión de corte y empalme). En el 10% de los pacientes, la concentración del factor VIII es normal en el inmunoensayo, pero la actividad coagulante es baja, debido a una mutación en el factor VIII que provoca la pérdida de función.

En los casos sintomáticos se aprecia la tendencia a que aparezcan hematomas fáciles y hemorragia masiva después de un traumatismo o una intervención quirúrgica. Además, es frecuente encontrar hemorragias «espontáneas» en tejidos que normalmente están sujetos a estrés mecánico, en particular en las articulaciones, donde las hemorragias repetidas (hemartros) provocan deformidades progresivas que pueden dejar lisiado al paciente. La ausencia de petequias es un rasgo característico. Los métodos específicos de determinación del factor VIII se usan para confirmar el diagnóstico de hemofilia A. Normalmente, los pacientes con hemofilia A tienen un TTP prolongado que se corrige mezclando el plasma del paciente con plasma normal. A continuación, se aplican métodos del factor específico para confirmar la deficiencia de factor VIII. En el 15% de los casos de hemofilia A grave, el tratamiento sustitutivo se complica por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes frente al factor VIII, probablemente porque este se ve en el sistema inmunitario como un antígeno «extraño». En esas personas, el TTP no puede ser corregido con la mezcla de plasmas.

La hemofilia A se trata con infusiones de factor VIII. En el pasado, el factor VIII se preparaba a partir de plasma humano, con el consiguiente riesgo de transmisión de enfermedades víricas. Como se menciona en el capítulo 4, antes de 1985 miles de hemofílicos recibieron preparados de factor VIII contaminados con el VIH. Después, muchos fueron seropositivos y desarrollaron sida. En la actualidad, la disponibilidad y el uso generalizado del factor VIII recombinante y de concentrados de factor VIII mucho más purificados han eliminado el riesgo de infección del tratamiento sustitutivo con factor VIII.

Hemofilia B: deficiencia del factor IX

La deficiencia grave del factor IX es un trastorno ligado al cromosoma X que es indistinguible en la clínica de la hemofilia A, pero mucho menos frecuente. El TTP está prolongado. El diagnóstico se establece utilizando métodos específicos de determinación del factor IX. Se trata mediante la infusión de factor IX recombinante.

RESUMEN

Trastornos hemorrágicos

Coagulación intravascular diseminada

- Síndrome en el que la activación sistémica de la coagulación provoca el consumo de factores de coagulación y plaquetas
- Puede estar dominada por un cuadro hemorrágico, de oclusión vascular e hipoxemia tisular, o ambos
- Desencadenantes habituales: septicemia, traumatismo mayor, algunos cánceres, complicaciones obstétricas

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

- Causada por autoanticuerpos frente a los antígenos plaquetarios
- Puede desencadenarse por fármacos, infecciones o linfomas, o puede ser idiopática

Púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico

- Ambos se manifiestan con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal. La fiebre y la afectación del sistema nervioso central son más habituales en la PTT.
- PTT: se debe a deficiencias adquiridas o hereditarias de ADAMTS 13, una metaloproteinasa plasmática que escinde

los multímeros de muy alto peso molecular del FvW. La deficiencia de ADAMTS 13 da lugar a multímeros de FvW anormalmente grandes que activan las plaquetas.

- *Síndrome hemolítico urémico*: causado por deficiencias de proteínas reguladoras del complemento o agentes que dañan las células endoteliales, como la toxina tipo Shiga elaborada por la cepa O157:H7 de *E. coli*. La lesión endotelial inicia la activación plaquetaria, con agregación de las plaquetas y trombosis microvascular.

Enfermedad de von Willebrand

- Trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el FvW, una proteína de gran tamaño que favorece la adhesión de las plaquetas al colágeno subendotelial
- Típicamente, causa un trastorno hemorrágico leve o moderado que se parece al que se asocia a trombocitopenia

Hemofilia

- *Hemofilia A*: trastorno ligado al cromosoma X que se debe a la presencia de mutaciones en el factor VIII. Los hombres afectados normalmente presentan una hemorragia grave en los tejidos blandos y en las articulaciones, y PTT.
- *Hemofilia B*: trastorno ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el factor IX de la coagulación. Clínicamente, es idéntica a la hemofilia A.

TRASTORNOS QUE AFECTAN AL BAZO Y AL TIMO

ESPLENOMEGALIA

El bazo se afecta con frecuencia en una amplia variedad de enfermedades sistémicas. Prácticamente en todos los casos, responde con aumento de tamaño (esplenomegalia), una alteración que produce un conjunto de signos y síntomas estereotipados. La evaluación del aumento de tamaño del bazo se facilita por el reconocimiento de los límites habituales de la esplenomegalia producidos por los trastornos específicos. Sería erróneo atribuir el aumento de tamaño de un bazo que alcanza la pelvis a la deficiencia de vitamina B₁₂ o establecer el diagnóstico de LMC en ausencia de esplenomegalia. En la lista que se incluye a continuación se han agrupado los trastornos en función del grado de esplenomegalia que producen habitualmente:

- A. *Esplenomegalia masiva* (peso superior a 1.000 g)
 - Síndromes mieloproliferativos (leucemia mieloide crónica, mielofibrosis primaria)
 - Leucemia linfocítica crónica y tricoleucemia
 - Linfomas
 - Paludismo
 - Enfermedad de Gaucher
 - Tumores primarios del bazo (infrecuentes)
- B. *Esplenomegalia moderada* (peso de 500 a 1.000 g)
 - Esplenomegalia congestiva crónica (hipertensión portal u obstrucción de la vena esplénica)
 - Leucemias agudas (variable)
 - Esferocitosis hereditaria
 - Talasemia mayor
 - Anemia hemolítica autoinmunitaria
 - Amiloidosis

- Enfermedad de Niemann-Pick
- Esplenitis crónica (especialmente con endocarditis infecciosa)
- Tuberculosis, sarcoidosis, tífus
- Carcinoma o sarcoma metastásicos
- C. *Esplenomegalia leve* (peso menor de 500 g)
 - Esplenitis aguda
 - Congestión esplénica aguda
 - Mononucleosis infecciosa
 - Otros trastornos, incluida la septicemia, el lupus eritematoso sistémico y las infecciones intraabdominales

Los cambios que se aprecian con el microscopio en relación con estas enfermedades se comentan en las secciones correspondientes de este y otros capítulos.

Un bazo aumentado de tamaño crónicamente a menudo elimina un número excesivo de uno o más elementos formes de la sangre, lo que da lugar a anemia, leucopenia o trombocitopenia. Es lo que se conoce como *hiperesplenismo*, un estado que puede asociarse a muchas de las enfermedades mencionadas anteriormente. Además, las plaquetas son particularmente susceptibles al secuestro en los intersticios de la pulpa roja, lo que explica que la trombocitopenia sea más frecuente y grave en personas con esplenomegalia que la anemia o la neutropenia.

TRASTORNOS DEL TIMO

Como es bien sabido, el timo tiene una función crucial en la diferenciación de los linfocitos T. Por tanto, no resulta sorprendente que el timo pueda verse afectado por linfomas, en particular por los originados en los linfocitos T (descritos al comienzo de

este capítulo). Ahora se comentan los dos trastornos del timo más frecuentes (y, a pesar de ello, raros): la hiperplasia tímica y el timoma.

Hiperplasia tímica

El aumento de tamaño del timo a menudo se asocia a la presencia de folículos linfoides o centros germinales dentro de la médula. Esos centros germinales contienen linfocitos B reactivos que solo están presentes en pequeña cantidad en los timos normales. La hiperplasia folicular del timo se encuentra en la mayoría de los pacientes con miastenia grave y, en ocasiones, también se presenta en otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. La relación entre el timo y la miastenia grave se comenta en el capítulo 21. Es importante mencionar que la extirpación de un timo hiperplásico con frecuencia tiene efectos beneficiosos en etapas tempranas de la enfermedad.

Timoma

Los timomas son tumores de células epiteliales del timo. Se han propuesto varios sistemas de clasificación para los timomas, basados en criterios citológicos y biológicos. Una clasificación sencilla y clínicamente útil es la siguiente:

- Timoma benigno o encapsulado: citológica y biológicamente benigno
- Timoma maligno
 - *Tipo I*: citológicamente benigno, pero infiltrante y localmente agresivo
 - *Tipo II* (carcinoma tímico): citológica y biológicamente maligno

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los timomas son masas grises o blancas, firmes y lobuladas, que pueden alcanzar un tamaño de 15-20 cm. La mayoría de ellas parecen estar encapsuladas, pero en el 20-25% se ve penetración de la cápsula e infiltración de los tejidos y estructuras circundantes. Microscópicamente, prácticamente todos los timomas están constituidos por una mezcla de células epiteliales tumorales y timocitos no neoplásicos (linfocitos T inmaduros). En los **timomas benignos**, las células epiteliales son fusiformes o alargadas y se parecen a las que pueblan la médula en condiciones normales. Como consecuencia, en ocasiones se denominan **timomas medulares**. En otros tumores se aprecia una mezcla de células de tipo epitelial cortical, rechonchas y más redondeadas. Este patrón, en ocasiones, se conoce como timoma mixto. Los patrones medular y mixto representan el 60-70% de todos los timomas.

El **timoma maligno de tipo I** es una entidad no relevante desde el punto de vista citológico, pero localmente invasiva. Es responsable del 20-25% de todos los timomas. Estos tumores también metastatizan en ocasiones (y de forma impredecible). Están compuestos de proporciones variables de células epiteliales y timocitos reactivos. Las células epiteliales tienen, por lo general, un citoplasma abundante y núcleos vesiculosos redondeados, un aspecto similar al de las células epiteliales corticales normales del timo. En ocasiones, también hay células epiteliales fusiformes. Las células epiteliales a menudo forman empalizadas alrededor de los vasos sanguíneos. **La característica distintiva fundamental es la penetración de la cápsula con invasión de las estructuras circundantes.**

En cuanto al timoma maligno de tipo II, quizá fuera mejor definirlo como una forma de **carcinoma tímico**. Esos tumores son responsables del 5% de los timomas. Macroscópicamente, son masas carnosas claramente invasivas que a menudo metastatizan en lugares como los pulmones. Microscópicamente, la mayoría de ellas parecen un **carcinoma epidermoide**. El siguiente tipo en frecuencia es el **carcinoma de tipo linfopiteloma**, un tumor compuesto por células epiteliales de tipo cortical anaplásicas, mezcladas con un gran número de timocitos. Los tumores de este tipo son más frecuentes en poblaciones asiáticas y, en ocasiones, contienen genoma del VEB.

Características clínicas

Los timomas son infrecuentes. Pueden surgir a cualquier edad, pero principalmente afectan a adultos de edad media. En una serie de gran tamaño, el 30% de los pacientes estaban asintomáticos, el 30-40% tenían manifestaciones locales como tos, disnea y síndrome de la vena cava superior, y en el resto el timoma se asoció a una enfermedad sistémica, principalmente miastenia grave, en la que el timoma concomitante se descubrió en el 15-20% de los pacientes. La extirpación del tumor a menudo conduce a la mejoría del trastorno neuromuscular. Otras entidades que se asocian al timoma son hipogammaglobulinemia, lupus eritematoso sistémico, aplasia eritrocítica pura y cánceres no tímicos.

BIBLIOGRAFÍA

TRASTORNOS ERITROCÍTICOS

- An X, Mohandas N: Disorders of the red cell membrane. Br J Haematol 141:367, 2008. [Excelente visión general de los defectos hereditarios de la membrana eritrocítica.]
- Brodsky RA: Advances in the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Rev 22:65, 2008. [Comentario sobre las ventajas y limitaciones del tratamiento de la HPN con anticuerpos inhibidores del complejo C5b-C9 de ataque a la membrana.]
- Ganz T, Nemeth E: Iron sequestration and the anemia of inflammation. Semin Hematol 46:387, 2009. [Actualización centrada en la forma en que la inflamación altera el metabolismo del hierro a través de sus efectos en la producción de hepcidina.]
- Halder K, Murphy SC, Milner DA, Taylor TE: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. Annu Rev Pathol 2:217, 2007. [Revisión de los mecanismos propuestos que subyacen a la infección de los eritrocitos por los parásitos del paludismo y los acontecimientos que conducen al paludismo cerebral.]
- Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 358:1362, 2008. [Revisión centrada en los efectos beneficiosos de la hidroxiurea en la drepanocitosis.]
- Young NS, Scheinberg P, Calado RT: Aplastic anemia. Curr Opin Hematol 15:162, 2008. [Perspectiva actualizada sobre la función del sistema inmunitario en la anemia aplásica.]

TRASTORNOS LEUCOCÍTICOS

- Anderson KC, Carrasco RD: Pathogenesis of myeloma. Annu Rev Pathol 6:249, 2011. [Revisión de los últimos avances en los conocimientos de la patogenia molecular del mieloma múltiple.]
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG: Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 112:4384, 2008. [Visión general de los orígenes y utilidad de la clasificación más reciente de la OMS de las neoplasias linfoides.]
- Lenz G, Staudt LM: Aggressive lymphomas. N Engl J Med 362:1417, 2010. [Excelente revisión concisa sobre los orígenes moleculares de los linfomas agresivos de linfocitos B.]
- Marcucci G, Haferlach T, Dohner H: Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol 29:475, 2011. [Visión actual de la función clínica de la genética molecular en la LMA.]

Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 371:1030, 2008. [Revisión de la patogenia molecular, del diagnóstico y del tratamiento de la LLA.]

Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Kuppers R: Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol* 4:151, 2009. [Revisión concisa de la patogenia del linfoma de Hodgkin.]

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 114:937, 2008. [Se aporta una justificación de la revisión de la clasificación de la OMS de las neoplasias mieloides.]

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS

Arepally GM, Ortel TL: Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 61:77, 2010. [Comentario sobre la patogenia, las características clínicas, los criterios diagnósticos y los enfoques terapéuticos en la trombocitopenia inducida por heparina.]

De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K: von Willebrand factor to the rescue. *Blood* 113:5049, 2009. [Puesta al día en lo relativo a la patogenia molecular y el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.]

Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 361:1676, 2009. [Artículo centrado en la función de la activación excesiva de la vía alternativa del complemento en algunas formas del SHU]

Pawlinski R, Mackman N: Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and septicemia. *Thromb Res* 125(S1):S70, 2010. [Revisión general de la función de los procoagulantes celulares en la CID asociada a la infección bacteriana]

Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, Dong JF: Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenia purpura. *Semin Thromb Hemost* 36:71, 2010. [Revisión centrada en la función de la desregulación del FvW y la deficiencia de ADAMTS 13 en la PTT.]

TRASTORNOS QUE AFECTAN AL BAZO Y AL TIMO

Choi SS, Kim KD, Chung KY: Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. *Chest* 127:755, 2005. [Serie clínico-patológica de gran tamaño que demuestra que el estadio es el mejor factor predictivo de la evolución del timoma.]

Pulmón

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Atelectasia (colapso) 460	Enfermedades pulmonares de origen vascular 482	Neumonía en el paciente inmunodeprimido 500
Lesión pulmonar aguda 460	Embolia, hemorragia e infarto pulmonares 482	Infecciones por hongos oportunistas 502
Síndrome de dificultad respiratoria aguda 461	Hipertensión pulmonar 484	Enfermedad pulmonar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 504
Enfermedades pulmonares obstructivas frente a restrictivas 462	Síndromes de hemorragia alveolar difusa 485	Tumores pulmonares 505
Enfermedades obstructivas pulmonares (de las vías respiratorias) 463	Infecciones pulmonares 486	Carcinomas 505
Enfisema 463	Neumonías agudas adquiridas en la comunidad 486	Tumores carcinoides 510
Bronquitis crónica 466	Neumonías atípicas adquiridas en la comunidad 490	Lesiones pleurales 511
Asma 468	Neumonías adquiridas en el hospital 491	Derrame pleural y pleuritis 511
Bronquiectasias 470	Neumonía por aspiración 492	Neumotórax, hemotórax y quilotórax 511
Neumopatías intersticiales (restrictivas, infiltrantes) crónicas 472	Absceso pulmonar 492	Mesotelioma maligno 512
Enfermedades fibrosantes 472	Neumonías crónicas 492	Lesiones de las vías respiratorias altas 512
Enfermedades granulomatosas 478	Histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis 499	Infecciones agudas 512
Eosinofilia pulmonar 481		Carcinoma nasofaríngeo 513
Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo 481		Tumores laríngeos 513

La principal función del pulmón es excretar dióxido de carbono desde la sangre y reponer oxígeno. Desde el punto de vista del desarrollo, el aparato respiratorio es una evaginación de la pared ventral del intestino anterior. En la tráquea, que está en la línea media, se forman dos evaginaciones laterales, los esbozos pulmonares. El derecho se divide, finalmente, en tres bronquios principales, y el izquierdo, en dos, dando lugar así a tres lóbulos en el derecho y dos en el izquierdo. Los bronquios principales se ramifican de forma dicotómica, por lo que originan vías respiratorias cada vez más pequeñas denominadas *bronquiolos*, que se distinguen de los bronquios por la ausencia de cartílago y glándulas submucosas en sus paredes. La ulterior ramificación de los bronquiolos da lugar a los *bronquiolos terminales*; la parte del pulmón distal al bronquiolo terminal se denomina *ácino*. Los *ácinos* pulmonares están formados por *bronquiolos respiratorios* (que se originan en el bronquiolo terminal), se dirigen hacia los *conductos alveolares*, que, inmediatamente, se ramifican en los *sacos alveolares*, los extremos ciegos de las vías respiratorias, cuyas paredes están formadas totalmente por *alvéolos*, la localización última del intercambio gaseoso. La estructura microscópica de las paredes alveolares (o tabiques alveolares) está formada, desde la sangre hacia el aire, por lo siguiente (fig. 12-1):

- El endotelio capilar y la membrana basal.
- El intersticio alveolar, formado por fibras elásticas finas, pequeños haces de colágeno, pocas células similares a fibroblastos, células musculares lisas, mastocitos e infrecuentes células mononucleares, es más llamativo en las porciones más gruesas del tabique alveolar.
- Epitelio alveolar, que contiene una capa continua de los tipos celulares principales: neumocitos de tipo I, aplanados y similares a una placa que reviste el 95% de la superficie celular, y de tipo II, redondeados. Estos últimos sintetizan el surfactante pulmonar y el principal tipo celular que participa en la reparación del epitelio alveolar después de la lesión de los neumocitos de tipo I. Las paredes alveolares no son sólidas, sino que están perforadas por numerosos poros de Kohn, que permiten el paso de aire, bacterias y exudados entre alvéolos adyacentes.
- Macrófagos alveolares, que habitualmente están libres dentro del espacio alveolar. Con frecuencia, en los adultos, estos macrófagos contienen partículas de carbón fagocitadas.

Existen múltiples enfermedades pulmonares primarias que, en términos generales, se dividen entre las que afectan: 1) a las vías respiratorias; 2) al intersticio, y 3) al sistema vascular

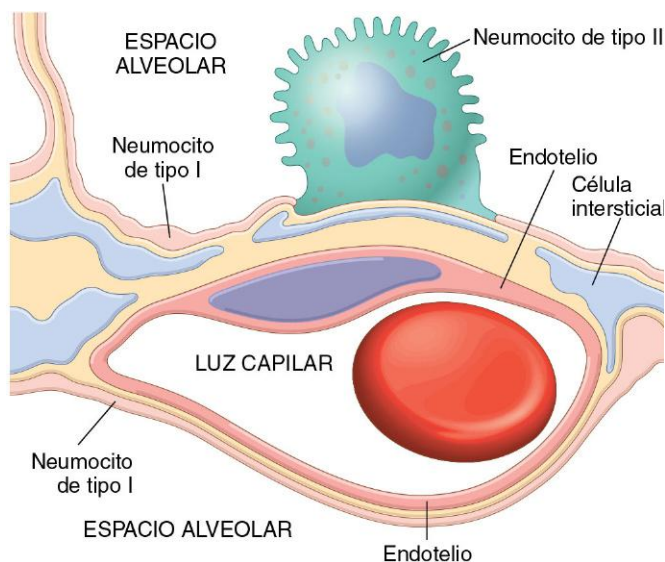


Figura 12-1 Estructura microscópica de la pared alveolar. Obsérvese que la membrana basal (amarillo) es delgada en un lado y está ensanchada donde se continúa con el espacio intersticial. Se muestran porciones de las células intersticiales.

pulmonar. Por supuesto, esta división en compartimentos aislados es engañosamente simple. En realidad, la enfermedad de un compartimento a menudo causa alteraciones en la morfología y la función de otras zonas.

ATELECTASIA (COLAPSO)

La atelectasia, también conocida como colapso, es la pérdida del volumen pulmonar producida por la *expansión inadecuada de los espacios aéreos*. Produce derivación de la sangre oxigenada inadecuadamente procedente de las arterias pulmonares hacia las venas, lo que da lugar a un desequilibrio ventilación-perfusión y a hipoxia. Según el mecanismo subyacente y la distribución del colapso alveolar, la atelectasia se clasifica en tres formas (fig. 12-2).

- **Atelectasia por reabsorción.** Se produce cuando una obstrucción impide que el aire llegue a las vías respiratorias distales. El aire ya presente se absorbe gradualmente y se produce colapso alveolar. En función de la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias, se puede afectar un pulmón entero, un lóbulo completo, o uno o más segmentos. La causa más frecuente de colapso por reabsorción es la obstrucción de un bronquio por un tapón mucoso o purulento. Esto, con frecuencia, se produce en el postoperatorio, aunque también puede aparecer como complicación del asma bronquial, de bronquiectasias, de una bronquitis crónica, de un tumor y de una aspiración de cuerpos extraños, particularmente en niños.
- **Atelectasia por compresión.** Esta (a veces denominada *atelectasia pasiva* o *por relajación*) habitualmente se asocia a acumulaciones de líquido, sangre o aire dentro de la cavidad pleural, que colapsan mecánicamente el pulmón adyacente. Con frecuencia ocurre en los derrames pleurales, producidos, la mayoría de las veces, por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La extravasación de aire hacia la cavidad pleural (neumotórax) también produce atelectasia por compresión. A menudo, la atelectasia basal debida a la posición

elevada del diafragma se observa en pacientes encamados, en aquellos con ascitis, y durante la cirugía y después de esta.

- **Atelectasia por contracción.** Se produce atelectasia por contracción (o por *cicatrización*) cuando cambios fibróticos locales o generalizados del pulmón o de la pleura dificultan la expansión y aumentan el retroceso elástico durante la espiración.

La atelectasia (excepto la producida por contracción) es potencialmente reversible y se debe tratar rápidamente para evitar la hipoxemia y la infección superpuesta del pulmón colapsado.

LESIÓN PULMONAR AGUDA

El término *lesión pulmonar aguda* comprende un espectro de lesiones pulmonares bilaterales (endoteliales y epiteliales) que pueden iniciarse por numerosos trastornos. Clínicamente, la lesión pulmonar aguda cursa con: 1) disnea de aparición aguda; 2) reducción de la presión arterial de oxígeno (hipoxemia), y 3) aparición de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax, todo ello sin evidencia clínica de una insuficiencia cardíaca izquierda. Dado que los infiltrados pulmonares en la lesión pulmonar aguda se suelen deber a que la membrana capilar alveolar está dañada, más que a una insuficiencia cardíaca izquierda (v. capítulo 10), estas acumulaciones se consideran un ejemplo de *edema pulmonar no cardíogeno*. La lesión pulmonar

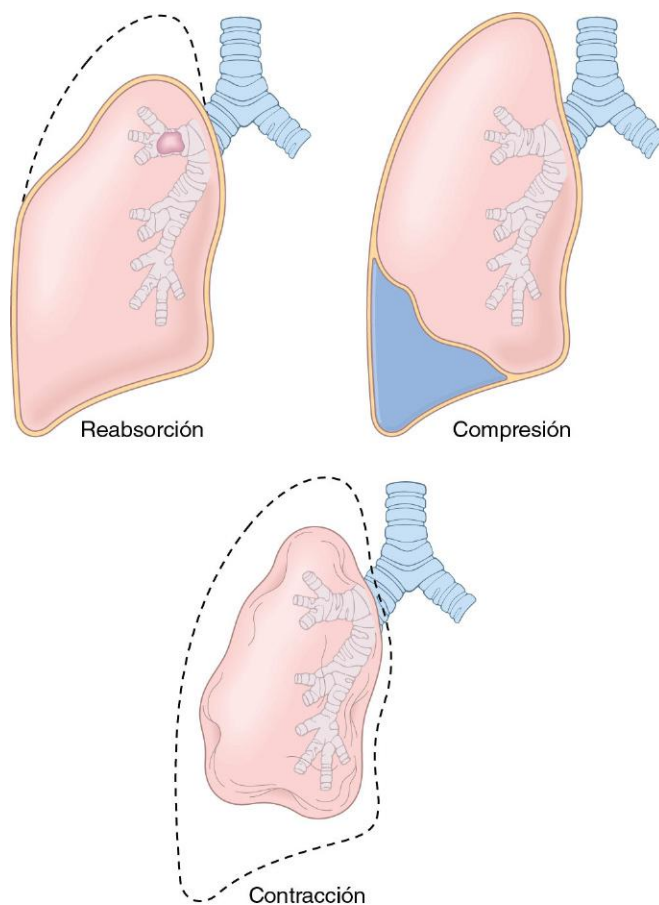


Figura 12-2 Diversas formas de atelectasia adquirida.

Tabla 12-1 Trastornos clínicos asociados a la aparición de lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda

Lesión pulmonar directa	Lesión pulmonar indirecta
Causas frecuentes	
Neumonía	Septicemia
Aspiración del contenido gástrico	Traumatismo grave con shock
Causas infrecuentes	
Contusión pulmonar	Derivación cardiopulmonar
Embolia grasa	Pancreatitis aguda
Casi ahogamiento	Sobredosis de drogas
Lesión por inhalación	Transfusión de hemoderivados
Lesión por reperfusión después del trasplante pulmonar	Uremia

Modificado de Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000.

aguda puede progresar a una forma más grave llamada *síndrome de dificultad respiratoria aguda* (SDRA), que se describe a continuación.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

El SDRA es un síndrome clínico provocado por una lesión difusa epitelial y capilar alveolar. En general, la evolución clínica se caracteriza por una insuficiencia respiratoria de aparición rápida que supone una amenaza para la vida, que se acompaña de cianosis e hipoxemia arterial grave, que no responde al tratamiento con oxígeno y que puede progresar a una insuficiencia multiorgánica. La manifestación histológica del SDRA en los pulmones se llama *daño alveolar difuso* (DAD). El SDRA se asocia a múltiples situaciones clínicas y puede deberse a una lesión pulmonar directa o a una indirecta en el curso de un proceso sistémico (tabla 12-1). Cabe recordar que la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido es distinta, porque se debe a una deficiencia primaria del surfactante.

PATOGENIA

La membrana capilar alveolar está formada por dos barreras separadas: el endotelio microvascular y el epitelio alveolar. **En el SDRA la integridad de esta barrera está comprometida por la lesión endotelial o epitelial o, con más frecuencia, por ambas.** Entre las consecuencias agudas de la lesión de la membrana capilar alveolar se encuentran un aumento de la permeabilidad vascular y de la ocupación alveolar por líquido, una pérdida de la capacidad de difusión y alteraciones generalizadas del surfactante producidas por la lesión de los neumocitos de tipo II (fig. 12-3). Aunque se sigue investigando de forma activa la base celular y molecular de la lesión pulmonar aguda y del SDRA, trabajos recientes indican que, en este, **la lesión pulmonar está producida por un desequilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.** Tan pronto como 30 min después de una agresión aguda, se produce un aumento de la síntesis de interleucina 8 (IL-8), un potente agente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, por parte de los macrófagos alveolares. La liberación de este compuesto y de otros similares, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF), produce activación

endotelial, así como el secuestro y la activación de los neutrófilos en los capilares pulmonares. **Se cree que los neutrófilos tienen una función importante en la patogenia del SDRA.** El estudio histológico de los pulmones en las primeras fases del proceso patógeno muestra un aumento del número de neutrófilos dentro del espacio vascular, el intersticio y los alvéolos. Los neutrófilos activados liberan diversos productos (p. ej., oxidantes, proteasas, factor activador plaquetario y leucotrienos) que dañan el epitelio alveolar y el endotelio. La agresión combinada del endotelio y del epitelio perpetúa la permeabilidad vascular y la pérdida del surfactante, que hacen que la unidad alveolar sea incapaz de expandirse. Cabe señalar que las fuerzas destructivas desencadenadas por los neutrófilos se pueden contrarrestar con diversas antiproteasas, antioxidantes y citocinas antiinflamatorias de origen endógeno (p. ej., IL-10) que son activadas por las citocinas proinflamatorias. Finalmente, el equilibrio entre los factores destructivos y protectores determina el grado de lesión tisular y de gravedad clínica del SDRA.

MORFOLOGÍA

En la **fase aguda del SDRA**, los pulmones son de color rojo oscuro y firmes, no tienen aire y son pesados. Microscópicamente, hay congestión capilar, necrosis de las células epiteliales alveolares, edema y hemorragia intersticiales e intraalveolares, y (sobre todo en la septicemia) acumulaciones de neutrófilos en los capilares. El hallazgo más característico es la presencia de **membranas hialinas**, particularmente revistiendo los conductos alveolares distendidos (fig. 12-4). Estas membranas están formadas por líquido de edema rico en fibrina mezclado con restos de células epiteliales necróticas. En conjunto, el cuadro es notablemente similar al que se observa en el síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido (v. capítulo 6). En la **fase organizativa**, hay una marcada proliferación de neumocitos de tipo II en un intento de regenerar el revestimiento alveolar. La resolución es poco habitual; con más frecuencia, se produce la organización de los exudados de fibrina, con la consiguiente fibrosis intraalveolar. Existe un marcado engrosamiento de los tabiques alveolares, provocado por la proliferación de las células intersticiales y el depósito de colágeno.

Características clínicas

Aproximadamente el 85% de los pacientes desarrollan el síndrome clínico de lesión pulmonar aguda o SDRA a las 72 h de la agresión que lo provoca. Con las mejoras de los tratamientos de soporte, la mortalidad de los 190.000 casos anuales de SDRA que se producen se ha reducido del 60 al 40% en la última década. Entre los factores que predicen un mal pronóstico se encuentran la edad avanzada, la bacteriemia de base (septicemia) y la aparición de una insuficiencia multiorgánica (sobre todo cardíaca, renal o hepática). Si el paciente sobrevive a la fase aguda, puede producirse una fibrosis intersticial difusa, con compromiso mantenido de la función respiratoria. Sin embargo, en la mayor parte de los pacientes que sobreviven al daño agudo y no desarrollan secuelas crónicas, la función respiratoria normal se recupera en 6-12 meses.

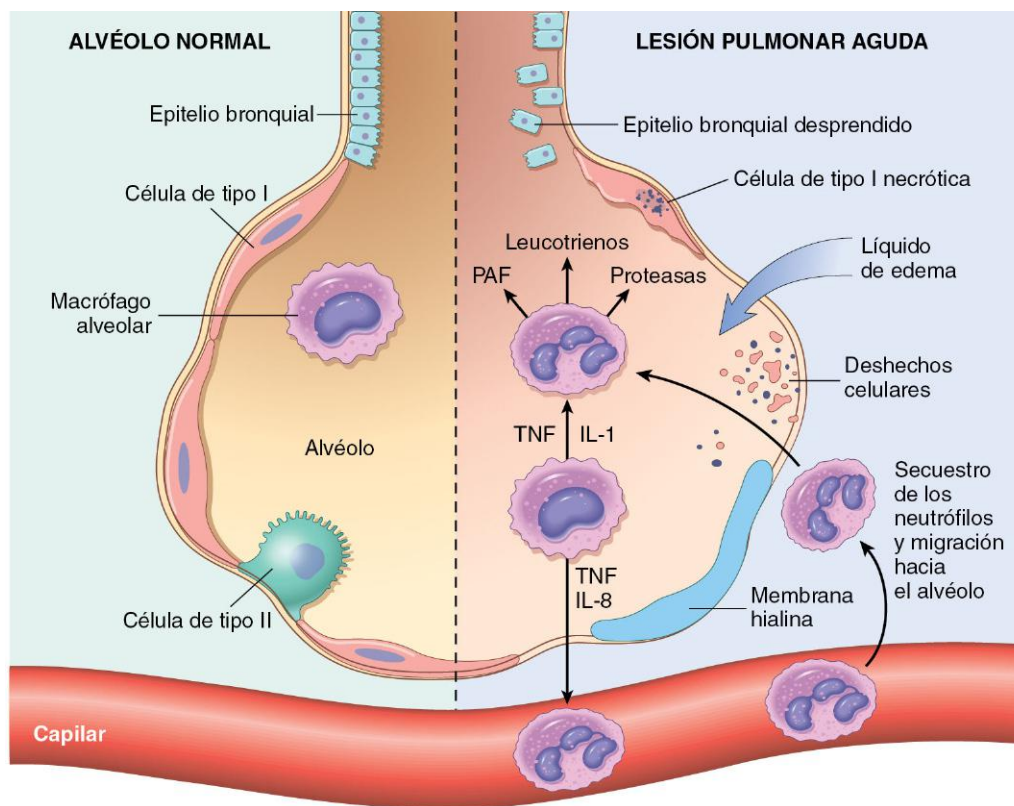


Figura 12-3 Alvéolo normal (izquierda) comparado con uno lesionado en la fase temprana de la lesión pulmonar aguda en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Bajo la influencia de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-8 e IL-1, y el factor de necrosis tumoral (TNF) (liberadas por los macrófagos), los neutrófilos inicialmente quedan secuestrados en la microvasculatura pulmonar, a lo que sigue su marginación y salida hacia el espacio alveolar, donde son activados. Los neutrófilos activados liberan diversos factores como leucotrienos, oxidantes, proteasas y factor activador de plaquetas (PAF), que contribuyen a la lesión tisular local, la acumulación de líquido de edema en los espacios aéreos, la inactivación del surfactante y la formación de membranas hialinas. Posteriormente, la liberación de citocinas fibrogénicas derivadas de los macrófagos, como el factor transformador del crecimiento β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), estimula el crecimiento de los fibroblastos y el depósito de colágeno asociados a la fase de curación de la lesión.

(Modificado de Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 27:337, 2006.)

RESUMEN

SDRA

- El SDRA es un síndrome clínico de insuficiencia respiratoria progresiva producido por una lesión alveolar difusa en el contexto de una septicemia, un traumatismo grave e infecciones pulmonares difusas.
- Los neutrófilos y sus productos tienen una función crucial en la patogenia del SDRA, ya que causan lesiones endoteliales y epiteliales.
- El cuadro histológico característico incluye edema alveolar, necrosis epitelial, acumulación de neutrófilos y presencia de membranas hialinas que revisten los conductos alveolares.

ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS FRENTE A RESTRICTIVAS

Las neumopatías difusas se pueden clasificar en dos categorías: 1) enfermedad obstructiva (enfermedad de las vías respiratorias), que se caracteriza por limitación del flujo aéreo, habitualmente

debida a un aumento de la resistencia producido por obstrucción parcial o completa a cualquier nivel, y 2) enfermedad restrictiva, caracterizada por una reducción de la expansión del parénquima pulmonar y de la capacidad pulmonar total.

Los principales trastornos obstructivos difusos son el enfisema, la bronquitis crónica, las bronquiectasias y el asma. En pacientes con estas enfermedades, la capacidad vital forzada (FVC) es normal o está ligeramente disminuida, mientras que la velocidad del flujo espiratorio, que se suele medir por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), está disminuida significativamente. Así, normalmente, el cociente entre el FEV₁ y la FVC está disminuido. La obstrucción espiratoria puede deberse a una estenosis anatómica de las vías respiratorias, que clásicamente se observa en el asma, o a la pérdida del retroceso elástico, característica del enfisema.

Por el contrario, en las enfermedades restrictivas difusas, la FVC está reducida y la velocidad del flujo espiratorio es normal o está disminuida de forma proporcional. Por tanto, el cociente entre el FEV₁ y la FVC es casi normal. El defecto restrictivo se produce en dos situaciones generales: 1) trastornos de la pared torácica con pulmones normales (p. ej., obesidad grave, enfermedades de la pleura y trastornos neuromusculares, como el síndrome de Guillain-Barré [v. capítulo 21], que afectan a los músculos respiratorios), y 2) neumopatías intersticiales agudas o crónicas. La enfermedad restrictiva aguda clásica es el SDRA, descrito

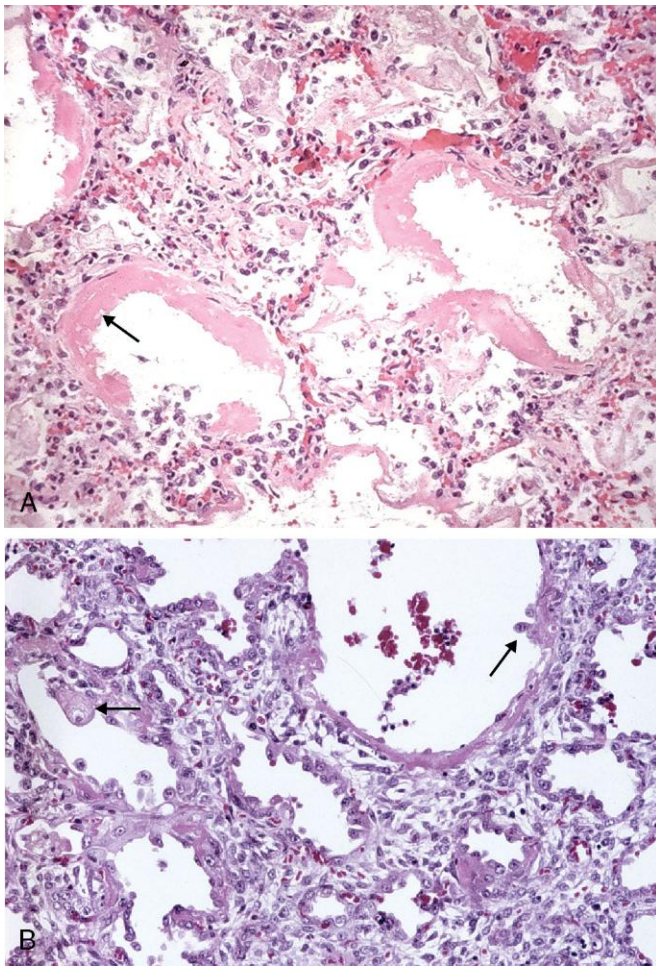


Figura 12-4 **A.** Lesión alveolar difusa en la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Algunos alvéolos están colapsados y otros, distendidos. Muchos están tapizados por membranas hialinas de color rosa brillante (flecha). **B.** En la fase de curación hay reabsorción de las membranas hialinas con engrosamiento de los tabiques alveolares que contienen células inflamatorias, fibroblastos y colágeno. En esta fase se observan numerosos neumocitos de tipo II reactivos (flechas), asociados a la regeneración y la reparación.

anteriormente. Entre las enfermedades restrictivas crónicas se encuentran las neumoconiosis (v. más adelante), la fibrosis intersticial de etiología desconocida y la mayoría de las enfermedades infiltrantes (p. ej., sarcoidosis).

ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS PULMONARES (DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS)

En su forma prototípica, cuatro trastornos de este grupo —enfisema, bronquitis crónica, asma y bronquiectasias— presentan unas características definidas clínica y anatómicamente (tabla 12-2), aunque es frecuente que el enfisema, la bronquitis y el asma se solapen.

En primer lugar, se debe reconocer que la *definición de enfisema es morfológica*, mientras que la *bronquitis crónica se define con datos clínicos*, como la presencia de tos crónica y de repetición con abundante secreción de moco. En segundo lugar, la distribución anatómica es algo distinta; inicialmente, la bronquitis crónica daña las vías respiratorias mayores, mientras que el enfisema afecta al *ácino*. En los casos graves o evolucionados de ambos trastornos, es típica la enfermedad de vía respiratoria pequeña (bronquiolitis crónica). Aunque puede existir una bronquitis crónica sin enfisema demostrable y aparecer un enfisema casi puro (sobre todo en los pacientes con una deficiencia hereditaria de α_1 -antitripsina) (se comenta más adelante), es frecuente que ambas enfermedades coexistan, algo que se puede atribuir casi con seguridad a que la causa principal —tabaquismo, sobre todo asociado a una exposición prolongada e intensa al tabaco— es la misma en ambos casos. Dada esta tendencia a coexistir el enfisema y la bronquitis crónica se suelen agrupar clínicamente bajo el nombre común *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC). Esta afecta a más del 10% de la población adulta en EE. UU. y es la cuarta causa de muerte más importante en este país. La obstrucción del flujo aéreo básicamente *irreversible* de la EPOC la diferencia del asma, que se caracteriza, sobre todo, por una obstrucción *reversible*, como se describe más adelante. Sin embargo, los pacientes con EPOC suelen presentar también cierto grado de obstrucción reversible (fig. 12-5).

Enfisema

El enfisema se caracteriza por un *aumento de tamaño anómalo y permanente de los espacios aéreos* distales a los bronquiolos terminales, asociado a *destrucción de las paredes* sin una fibrosis significativa.

Tabla 12-2 Trastornos asociados a la obstrucción al flujo aéreo espectro de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Término clínico	Localización anatómica	Alteraciones anatomopatológicas principales	Etiología	Síntomas/signos
Bronquitis crónica	Bronquio	Hiperplasia de las glándulas mucosas, hipersecreción	Humo de tabaco, contaminantes ambientales	Tos, expectoración
Bronquiectasias	Bronquio	Dilatación y cicatrización de las vías respiratorias	Infecciones persistentes o graves	Tos, esputo purulento, fiebre
Asma	Bronquio	Hiperplasia del músculo liso, exceso de moco, inflamación	Causas inmunitarias o no definidas	Sibilancias episódicas, tos, disnea
Enfisema	Ácino	Dilatación del espacio aéreo, destrucción parietal	Humo de tabaco	Disnea
Enfermedad de las vías respiratorias pequeñas, bronquiolitis*	Bronquiolo	Cicatrización inflamatoria, obliteración de los bronquiolos	Humo de tabaco, contaminantes ambientales	Tos, disnea

*Puede aparecer en todas las formas de enfermedad pulmonar obstructiva, o bien aislada.

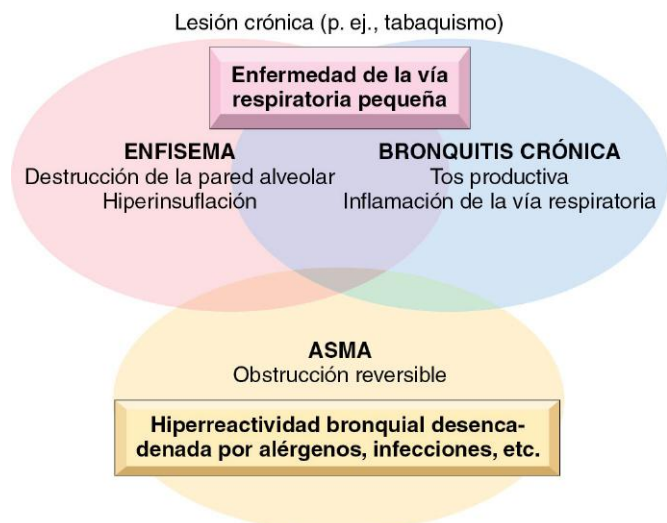


Figura 12-5 Representación esquemática del solapamiento entre las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Tipos de enfisema

El enfisema se clasifica según su *distribución anatómica* dentro del *lobulillo*; recuérdese que el *ácino* es la estructura distal a los bronquiólos terminales, y un grupo de tres a cinco ácinos se denomina *lobulillo* (fig. 12-6, A). Hay cuatro tipos principales de enfisema: 1) centroacinar; 2) panacinar; 3) acinar distal, y 4) irregular. Solo los dos primeros producen una obstrucción clínicamente significativa de las vías respiratorias, y el enfisema centroacinar es, aproximadamente, 20 veces más frecuente que la enfermedad panacinar.

Enfisema centroacinar (centrolobulillar)

La característica distintiva de este tipo de enfisema es el patrón de afectación de los lobulillos: *se afectan las partes centrales o proximales de los ácinos, formadas por bronquiólos respiratorios, mientras que los alvéolos distales están respetados*. Así, hay espacios aéreos enfisematosos y normales dentro del mismo ácino y del mismo lobulillo (fig. 12-6, B). Las lesiones son más frecuentes y graves en los lóbulos superiores, particularmente en los segmentos apicales. En el enfisema centrolobulillar grave también se afecta el ácino distal y, por tanto, se hace difícil la diferenciación con el enfisema panacinar. La mayoría de las veces este tipo de enfisema se produce como consecuencia del consumo de tabaco en pacientes que no tienen una deficiencia congénita de α_1 -antitripsina.

Enfisema panacinar (panlobulillar)

En este tipo de enfisema, *los ácinos están dilatados de forma uniforme* desde la zona del bronquiólo respiratorio hasta los alvéolos terminales ciegos (fig. 12-6, C). Al contrario que el centroacinar, el enfisema panacinar tiende a aparecer con más frecuencia en los campos pulmonares inferiores y es el tipo de enfisema que produce la deficiencia de α_1 -antitripsina.

Enfisema acinar distal (paraseptal)

En esta forma, *la porción proximal del ácino es normal, pero la parte distal está afectada de forma predominante*. El enfisema es más llamativo cerca de la pleura, a lo largo de los tabiques de tejido conjuntivo lobulares, y en los bordes de los lobulillos. Aparece adyacente a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia y suele ser más grave en la mitad superior de los pulmones. Los hallazgos característicos son la presencia de múltiples espacios

aéreos dilatados contiguos cuyo diámetro varía desde menos de 0,5 mm hasta más de 2 cm, y a veces forman estructuras similares a quistes que, cuando se dilatan progresivamente, se denominan *bullas*. Se desconoce la causa de este tipo de enfisema; se ve con mayor frecuencia en los casos de neumotórax espontáneo en adultos jóvenes.

Enfisema irregular

El enfisema irregular, así denominado porque el *ácino* está afectado de forma irregular, se asocia casi invariablemente a cicatrices, como las secundarias a enfermedades inflamatorias curadas. Aunque clínicamente es asintomático, puede ser la forma más frecuente de enfisema.

PATOGENIA

La exposición a sustancias tóxicas, como el humo del tabaco o los contaminantes inhalados, induce una inflamación mantenida con acumulación de neutrófilos, macrófagos y linfocitos en el pulmón. Se liberan elastasas, citocinas (incluida IL-8) y oxidantes, que provocan lesiones epiteliales y proteólisis de la matriz extracelular (MEC). La degradación de la elastina aumenta todavía más la inflamación. Salvo que lo controlen las antielastasas (p. ej., α_1 -antitripsina) y antioxidasas, el ciclo de inflamación y proteólisis de la MEC persiste. De hecho, más del 80% de los pacientes con una deficiencia congénita de α_1 -antitripsina desarrollan un enfisema panacinar sintomático, que aparece en edades más tempranas y es más grave si el afectado fuma.

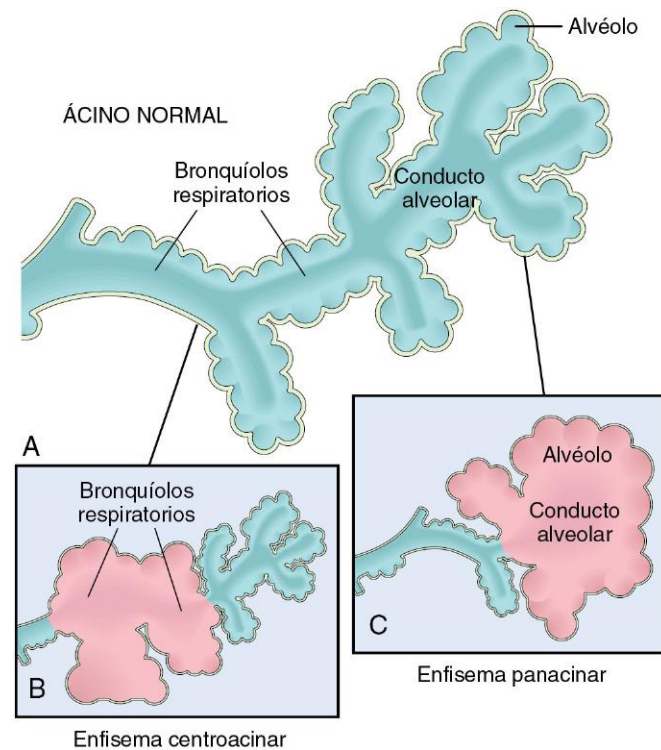


Figura 12-6 Principales patrones del enfisema. **A.** Diagrama de las estructuras normales del ácino, la unidad fundamental del pulmón. **B.** Enfisema centrolobulillar con dilatación que afecta, inicialmente, a los bronquiólos respiratorios. **C.** Enfisema panacinar con distensión inicial de las estructuras periféricas (es decir, alvéolo y conducto alveolar); la enfermedad después se extiende hasta afectar a los bronquiólos respiratorios.

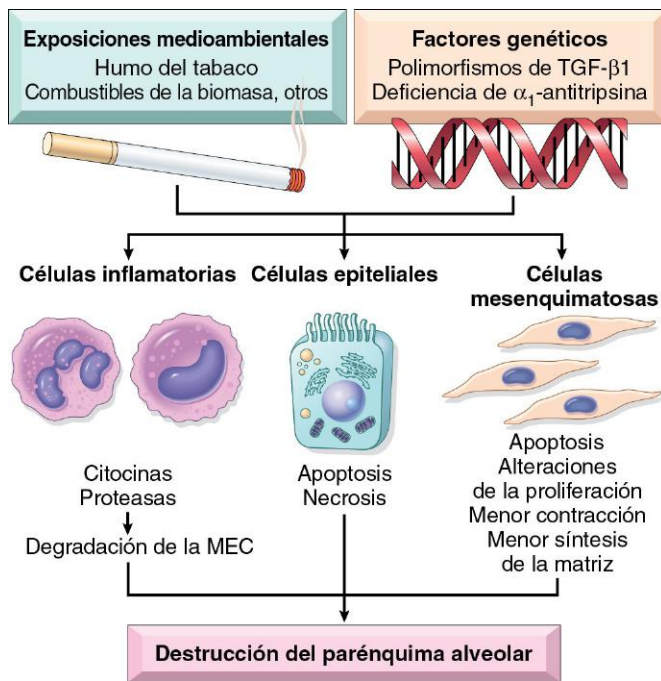


Figura 12-7 Pérdida de la homeostasis celular en la patogenia del enfisema. La exposición a las toxinas inhaladas (como el humo del tabaco) ocasiona la muerte de las células epiteliales, inflamación y proteólisis de la matriz extracelular. En las personas susceptibles, la supervivencia y las funciones de reparación de las células mesenquimatosas sufren alteraciones por efectos directos de las sustancias tóxicas inhaladas y por los mediadores inflamatorios, así como por la pérdida de la matriz pericelular y extracelular. El resultado es la pérdida de células estructurales de la pared alveolar y de los componentes de la matriz asociados. MEC, matriz extracelular; TGF- β 1, factor transformador del crecimiento β 1.

(Reproducido con autorización a partir de Horowitz JC, Martinez FJ, Thannickal VJ: Mesenchymal cell fate and phenotypes in the pathogenesis of emphysema. COPD 6:201, 2009.)

Se observa una notable variabilidad individual en la susceptibilidad al desarrollo de enfisema/EPOC. Múltiples factores genéticos controlan la respuesta ante las agresiones del tabaco. Por ejemplo, el gen *TGF β* presenta polimorfismos que determinan la susceptibilidad al desarrollo de EPOC mediante la regulación de la respuesta de las células mesenquimatosas a las agresiones. En algunos polimorfismos se reduce la respuesta de las células mesenquimatosas a la transmisión de señales por factor transformador del crecimiento β (TGF- β), lo que a su vez determina una reparación inadecuada de las lesiones de la elastina causadas por las toxinas inhaladas. Las metaloproteinasas de la matriz (MMP), sobre todo MMP-9 y 12, también tienen un papel demostrado en la patogenia del enfisema. En algunos pacientes enfisematosos se ha demostrado la presencia de polimorfismos del gen de MMP-9, así como un aumento de las concentraciones de MMP-9 y MMP-12. Además, los ratones con deficiencia de MMP-12 muestran protección frente al enfisema inducido por el humo de tabaco. Aunque todavía falta mucho por estudiar, en la figura 12-7 se resume la idea actual sobre la patogenia del enfisema.

Las complejas interacciones entre los mediadores inflamatorios, la transmisión de señales celulares y la activación inadecuada de los mecanismos de reparación pueden dar lugar a enfermedades muy distintas: destrucción tisular sin fibrosis (enfisema) o fibrosis intersticial (descrita más adelante). Datos recientes indican que la respuesta de las células

mesenquimatosas puede ser un factor clave para determinar cuál de estos procesos tiene lugar. En el enfisema se pierden no solo las células endoteliales y epiteliales sino también las mesenquimatosas, lo que conduce a la pérdida de la MEC, que es el andamiaje sobre el cual deberían haber crecido las células epiteliales. Por tanto, **el enfisema puede ser interpretado como una consecuencia de una reparación insuficiente de una herida**. Por el contrario, los pacientes con neumopatías fibrosantes presentan una respuesta excesiva de los fibroblastos y miofibroblastos frente a las lesiones, lo que hace que la cicatrización sea incontrolada.

MORFOLOGÍA

El diagnóstico y la clasificación del enfisema dependen en gran medida del aspecto macroscópico del pulmón. El **enfisema panacinar** determina, cuando el proceso patológico está bien desarrollado, unos pulmones voluminosos y pálidos, que con frecuencia ocultan el corazón cuando, durante la autopsia, se abre la pared torácica anterior. Las características macroscópicas del **enfisema centroacinar** son menos impresionantes. Los pulmones tienen un color más rosado que en el enfisema panacinar y son menos voluminosos, salvo que la enfermedad esté muy evolucionada. En general, en el enfisema centroacinar se afectan de forma más grave los dos tercios superiores de los pulmones que el inferior. El estudio histológico evidencia la **destrucción de las paredes alveolares sin fibrosis, lo que induce un aumento de tamaño de los espacios aéreos** (fig. 12-8). Además de esta pérdida de alvéolos, se reduce el número de capilares alveolares. Los bronquiolos respiratorios y terminales pueden estar deformados por la pérdida de los tabiques que contribuyen a anclar estas estructuras al parénquima. Cuando se **pierde el tejido elástico** en los tabiques alveolares circundantes, se reduce la traducción radial sobre las vías respiratorias pequeñas y, por tanto, tienden al colapso durante la espiración, lo que representa una causa importante de obstrucción crónica al flujo aéreo en el enfisema grave. En la enfermedad evolucionada siempre se observan inflamación bronquiolar y fibrosis submucosa.

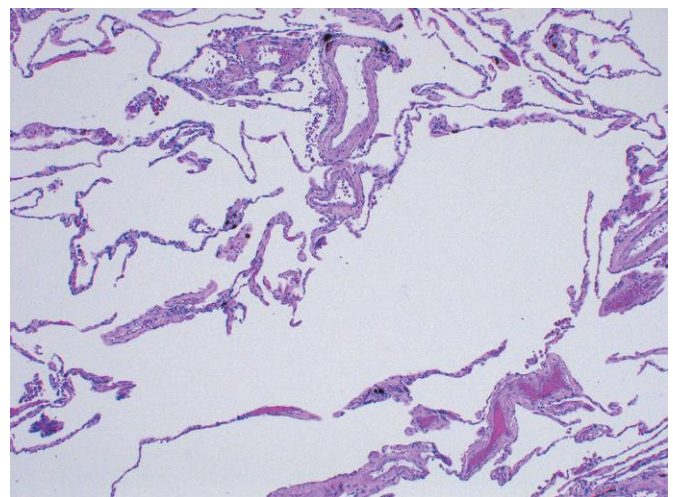


Figura 12-8 Enfisema pulmonar. Hay una marcada dilatación de los espacios aéreos, con destrucción de los tabiques alveolares, pero sin fibrosis. Obsérvese la presencia de pigmento antracótico negro.

Características clínicas

Habitualmente, la *disnea* es el primer síntoma; comienza insidiosamente, pero es progresiva de forma continua. En pacientes con bronquitis crónica o bronquitis asmática crónica subyacente, la tos y las sibilancias pueden ser los síntomas iniciales. La pérdida de peso es frecuente y puede ser de tal intensidad que haga sospechar un tumor maligno oculto. Las pruebas de función pulmonar muestran reducción del FEV₁ con una FVC normal o casi normal. *Por tanto, el cociente entre el FEV₁ y la FVC está reducido.*

La manifestación clásica en el enfisema que no tiene componente «bronquítico» es la de un paciente con tórax en barril y disneico, con una espiración claramente prolongada, que se sienta en una posición inclinada hacia delante e intenta expulsar el aire de los pulmones con cada esfuerzo respiratorio. En estos pacientes, la dilatación de los espacios aéreos es grave, y la capacidad de difusión, baja. La disnea y la hiperventilación son llamativas, por lo que, hasta fases muy tardías de la enfermedad, el intercambio gaseoso es adecuado y los valores de la gasometría son relativamente normales. Debido a la llamativa disnea y la oxigenación adecuada de la hemoglobina, a veces se denomina a estos pacientes «sopladores rosados».

El otro extremo de la presentación clínica del enfisema corresponde al paciente con una importante bronquitis crónica y antecedentes de infecciones de repetición con esputo purulento. La disnea suele ser menos llamativa y el impulso respiratorio está reducido, por lo que el afectado retiene dióxido de carbono, desarrolla hipoxemia y, con frecuencia, presenta cianosis. Por motivos no aclarados del todo, estos pacientes suelen ser obesos, razón por la se les llama «abotargados azules». Es frecuente que consulten al médico cuando ya han desarrollado una ICC (*cor pulmonale*) (v. capítulo 10) y edema.

Sin embargo, la mayor parte de los pacientes con enfisema y EPOC quedan situados entre estos dos extremos clásicos. En todos los casos *se desarrolla, de forma gradual, una hipertensión pulmonar secundaria*, que se debe tanto al espasmo de los vasos pulmonares inducido por la hipoxia como a la pérdida de la superficie de los capilares pulmonares por destrucción de los alvéolos. La muerte por enfisema es secundaria a la insuficiencia pulmonar, con acidosis respiratoria, hipoxia y coma, o a una insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*).

RESUMEN

Enfisema

- El enfisema es una enfermedad obstructiva crónica de la vía respiratoria caracterizada por un aumento de tamaño permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales.
- Entre los subtipos se encuentran el centroacinar (el más frecuente; asociado al tabaquismo), el panacinar (asociado a la deficiencia de α_1 -antitripsina), el acinar distal y el irregular.
- El tabaquismo y los contaminantes inhalados determinan la acumulación mantenida de células inflamatorias, que liberan elastasas y oxidantes, los cuales destruyen las paredes alveolares sin que se produzca una respuesta reparativa adecuada por parte de las células mesenquimatosas.
- La mayor parte de los pacientes con enfisema tienen elementos simultáneos de bronquitis crónica, dado que el tabaquismo es un factor de riesgo asociado a ambos procesos; los sujetos con un enfisema puro se conocen como «sopladores rosados».

Enfermedades relacionadas con el enfisema

Varias enfermedades son similares al enfisema solo superficialmente y se denominan incorrectamente de esta forma.

- *Enfisema compensador* es un término que se utiliza para referirse a la dilatación compensadora de los alvéolos en respuesta a la pérdida de sustancia pulmonar en otro lugar, como ocurre en el parénquima pulmonar residual después de la resección quirúrgica de un pulmón o un lóbulo enfermo.
- *Hiperinsuflación obstructiva* se refiere a la situación en la que el pulmón se expande porque en su interior queda aire atrapado. Una causa frecuente es la obstrucción subtotal por un tumor o un cuerpo extraño. La hiperinsuflación obstructiva puede ser una urgencia potencialmente mortal si la porción afectada se expande lo suficiente como para comprimir el pulmón normal restante.
- *Enfisema bulloso* se refiere, simplemente, a cualquier forma de enfisema que produce grandes vesículas o bullas subpleurales (espacios >1 cm de diámetro en su estado distendido) (fig. 12-9). Representan acentuaciones localizadas de una de las cuatro formas de enfisema, suelen ser subpleurales y, ocasionalmente, se rompen y producen un neumotórax.
- *Enfisema mediastínico (intersticial)* se refiere a la entrada de aire hacia el estroma de tejido conjuntivo del pulmón, el mediastino y el tejido subcutáneo. Esto puede producirse espontáneamente por un aumento súbito de la presión intraalveolar (como en los vómitos o la tos violenta), que provoca un desgarramiento, con disección del aire hacia el intersticio. A veces aparece en niños con tos ferina. Es particularmente probable que lo presenten pacientes conectados a respiradores que tengan obstrucción bronquiolar parcial o quienes tengan una lesión perforante (p. ej., fractura costal). Cuando el aire intersticial entra en el tejido subcutáneo, el paciente, literalmente, puede hincharse hasta parecer un globo, con una marcada tumefacción de la cabeza y del cuello, y crepitación en todo el tórax. En la mayoría de los casos, el aire se reabsorbe espontáneamente cuando se sella el punto de entrada.

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica es frecuente entre los fumadores y habitantes de ciudades afectadas por la contaminación; algunos estudios indican que hasta el 20-25% de los hombres entre 40 y 65 años padecen esta enfermedad. El diagnóstico de bronquitis

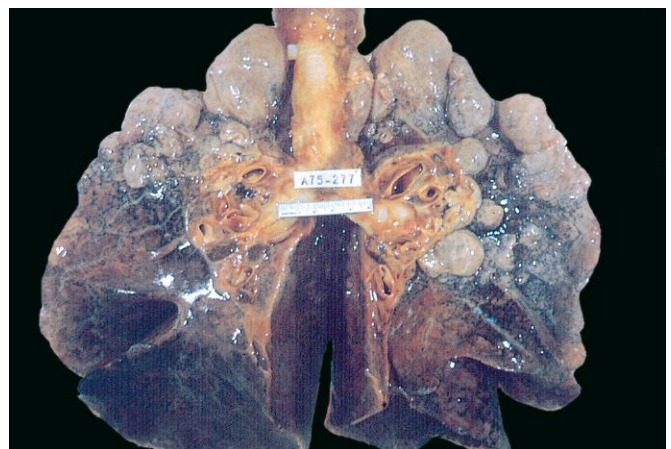


Figura 12-9 Enfisema bulloso con ampollas apicales y subpleurales grandes.

(Tomado de la colección docente del Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

crónica se establece de forma clínica y se define como la *presencia de tos productiva persistente durante al menos 3 meses consecutivos en un período de 2 años*. En los estadios precoces de la enfermedad, la tos productiva se asocia a la producción de esputo mucoso, pero no hay obstrucción al flujo aéreo. Algunos pacientes con una bronquitis crónica pueden tener una respuesta exagerada de la vía respiratoria con broncoespasmo intermitente y sibilancias. Un subgrupo de sujetos con bronquitis, sobre todo fumadores importantes, desarrolla una obstrucción al flujo aéreo crónica, generalmente asociada a enfisema.

PATOGENIA

La característica distintiva de la bronquitis crónica es la **hiper-secreción de moco**, que comienza en las vías respiratorias grandes. Aunque la causa única más importante es el tabaquismo, pueden contribuir otros contaminantes aéreos, como el dióxido de azufre y el dióxido de nitrógeno. Estos irritantes ambientales inducen hipertrofia de las glándulas mucosas de la tráquea y los bronquios principales, y producen un marcado aumento de las células caliciformes secretoras de mucina del epitelio superficial de los bronquios de menor tamaño y los bronquiolos. Además, estos irritantes provocan inflamación con infiltración por linfocitos CD8+, macrófagos y neutrófilos. Al contrario que en el asma, en la bronquitis crónica no hay eosinófilos. Mientras que la característica que permite definir la bronquitis crónica (hipersecreción mucosa) es, principalmente, el reflejo de la afectación de los bronquios grandes, **la base morfológica de la obstrucción al flujo aéreo en la bronquitis crónica es más periférica y se debe a:** 1) **la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas**, inducida por la metaplasia de las células caliciformes con obstrucción por tapones de moco de la luz bronquiolar, inflamación y fibrosis de la pared bronquiolar; y 2) **enfisema simultáneo**. En general, se cree que, mientras que la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (también conocida como bronquiolititis crónica) es un componente importante de la obstrucción temprana y relativamente leve al flujo aéreo, la bronquitis crónica con una obstrucción significativa al flujo aéreo casi siempre se complica por enfisema.

Se ha propuesto que muchos de los efectos epiteliales respiratorios de los irritantes ambientales (p. ej., hipersecreción de moco) están mediados por la liberación local de citocinas de los linfocitos T, como IL-13. La transcripción del gen de la mucina *MUC5AC* en el epitelio bronquial y la producción de la elastasa de los neutrófilos está aumentada como consecuencia de la exposición al humo del tabaco. Con frecuencia hay **infección microbiana**, aunque tiene una importancia secundaria, principalmente para mantener la inflamación y empeorar los síntomas.

MORFOLOGÍA

El estudio macroscópico de las piezas revela **hiperemia y tumefacción** de la mucosa de las vías respiratorias mayores por la presencia de líquido de edema. A menudo aparece revestida por una capa de **secreciones** mucosas o mucopurulentas. Los bronquios pequeños y los bronquiolos también pueden aparecer llenos de unas secreciones similares. El estudio histológico muestra la característica diagnóstica de la bronquitis crónica, que es el **aumento de tamaño de las glándulas secretoras de moco** en la tráquea y los bronquios princi-

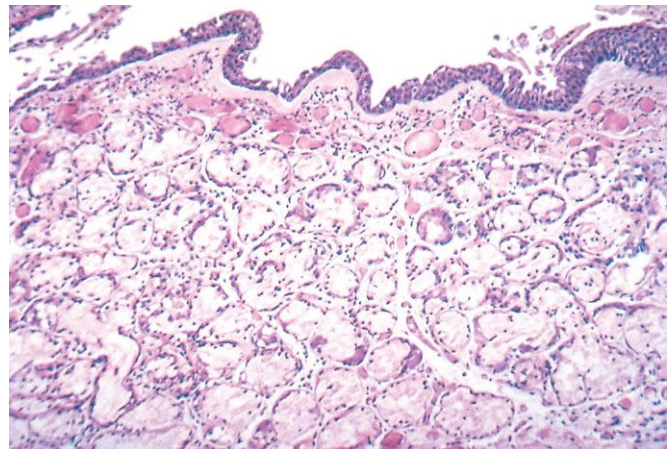


Figura 12-10 Bronquitis crónica. La luz bronquial está arriba. Obsérvense el marcado engrosamiento de la capa de glándulas mucosas (aproximadamente el doble de lo normal) y la metaplasia escamosa del epitelio bronquial.

(Tomado de la colección docente del Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

pales (fig. 12-10). La magnitud de este aumento de tamaño se valora con el cociente entre el grosor de la capa de glándulas submucosas y el de toda la pared bronquial (índice de Reid, que en condiciones normales es de 0,4). Con frecuencia existen células inflamatorias, principalmente mononucleares, aunque en ocasiones también neutrófilos, con una densidad variable en la mucosa bronquial. Asimismo, aparece una **bronquiolititis crónica** (enfermedad de la vía respiratoria pequeña), que se caracteriza por metaplasia de células caliciformes, presencia de tapones mucosos, inflamación y fibrosis. En los casos más graves se puede observar una obliteración completa de la luz como consecuencia de la fibrosis (bronquiolititis obliterante). La fibrosis submucosa es responsable de la estenosis de la luz y de la obstrucción de la vía respiratoria. Es frecuente que coexistan cambios por enfisema.

Características clínicas

En los pacientes con una bronquitis crónica puede existir tos llamativa y producción de esputo, que persisten de forma indefinida sin disfunción ventilatoria. Sin embargo, como se comentó antes, algunos pacientes desarrollan una EPOC importante con obstrucción del flujo aéreo. Este síndrome clínico se asocia a hipercapnia, hipoxemia y (en los casos graves) cianosis (que justifica el uso del nombre «abotargados azules»). En los casos clásicos se puede diferenciar esta forma de EPOC de la ocasionada por enfisema, pero en muchos pacientes aparecen ambos trastornos. La progresión de la bronquitis crónica se suele complicar con hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca (v. capítulo 10). Las infecciones de repetición y la insuficiencia respiratoria son amenazas constantes.

RESUMEN

Bronquitis crónica

- La bronquitis crónica se define como la tos productiva persistente durante al menos 3 meses consecutivos en un período de 2 años.
- El tabaquismo es el factor de riesgo subyacente más importante; también contribuye la contaminación ambiental.

- El componente obstructivo crónico se debe, principalmente, a la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas (bronquiolitis crónica) acompañada de enfisema.
- La histología muestra aumento del tamaño de las glándulas secretoras de moco, metaplasia de células caliciformes y fibrosis de la pared bronquial.

Asma

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que provoca episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, sobre todo por la noche y/o primeras horas de la mañana. Las características de este cuadro son una *obstrucción intermitente y reversible de las vías respiratorias, inflamación crónica bronquial con eosinófilos, hipertrofia e hiperreactividad del músculo liso bronquial y aumento de la secreción de moco*. Algunos de los estímulos que desencadenan los ataques en los pacientes tendrían un efecto escaso o nulo en personas con una vía respiratoria normal. En la respuesta inflamatoria participan muchas células, sobre todo eosinófilos, mastocitos, macrófagos, linfocitos, neutrófilos y células epiteliales. Es importante destacar que se ha producido un aumento de la incidencia del asma en los países occidentales durante las últimas cuatro décadas. Esta observación epidemiológica ha llevado a la formulación de la «hipótesis de la higiene», según la cual la erradicación de las infecciones puede alterar la homeostasis inmunitaria e inducir respuestas alérgicas e inmunes lesivas de otros tipos.

El asma se puede clasificar en *atópica* (evidencia de sensibilización frente a alérgenos, con frecuencia en pacientes con antecedentes de rinitis alérgica o eccema) y *no atópica*. En ambos tipos, los episodios de broncoespasmo se pueden desencadenar por diversos mecanismos, como infecciones respiratorias (sobre todo víricas), exposición a irritantes medioambientales (p. ej., humo derivado del tabaco o de la contaminación), aire frío, estrés y ejercicio. Cada vez son más los datos que demuestran que existen distintos patrones de inflamación: eosinófila, neutrófila, inflamación mixta y paucigranulocítica, y que estos subgrupos pueden asociarse a diferencias en la etiología, en la inmunopatología y en la respuesta al tratamiento. El asma también se puede clasificar en función de los agentes o acontecimientos que desencadenan la broncoconstricción.

PATOGENIA

Los principales factores etiológicos del asma son la predisposición genética a la hipersensibilidad de tipo I (atopia), la inflamación aguda y crónica de la vía respiratoria, y la respuesta exagerada de los bronquios frente a diversos estímulos. **En la inflamación participan muchos tipos celulares y mediadores inflamatorios, pero la participación de los linfocitos T colaboradores de tipo 2 (T_H2) puede ser clave en la patogenia del asma.** La forma clásica atópica de asma se asocia a una reacción excesiva de T_H2 frente a antígenos ambientales. Las citocinas elaboradas por los linfocitos T_H2 justifican gran parte de las características del asma: la IL-4 estimula la producción de inmunoglobulina (Ig) E, la IL-5 activa los eosinófilos y la IL-13 estimula la producción de moco y también de IgE por los linfocitos B. La IgE reviste los mastocitos de la submucosa, los cuales liberan el contenido de sus gránulos cuando se exponen al alérgeno. Esto induce dos ondas de reacción: una fase precoz (inmediata) y otra tardía (fig. 12-11). La reacción precoz se caracteriza por broncoconstricción, un

aumento de la producción de moco y una vasodilatación variable. La broncoconstricción se activa por estimulación directa de los receptores vagales subepiteliales. La reacción de fase tardía corresponde a la inflamación con activación de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. Además, las células epiteliales se activan y producen quimiocinas, que facilitan el reclutamiento de más linfocitos T_H2 y eosinófilos (incluida la eotaxina, una potente quimiotaxina y activadora de eosinófilos), además de otros leucocitos, lo que amplifica la reacción inflamatoria. Los brotes repetidos de inflamación ocasionan cambios estructurales en la pared bronquial, que, en conjunto, se denominan **remodelado de la vía respiratoria**. Entre estos cambios están la hipertrofia del músculo liso bronquial y de las glándulas mucosas, y el aumento de la vascularización y del depósito de colágeno subepitelial, que aparecen varios años antes de que se manifiesten los síntomas.

El asma es un trastorno genético complejo en el que muchos genes de susceptibilidad interaccionan con factores medioambientales para iniciar una reacción patológica. Se observa una variabilidad importante en la expresión de estos genes y en las combinaciones de polimorfismos que ejecutan la respuesta inmunitaria o el remodelado tisular. Uno de los locus de susceptibilidad se encuentra situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q), en el que se encuentran varios genes implicados en la regulación de la síntesis de IgE, así como en el mapa de crecimiento y diferenciación de los mastocitos y eosinófilos. Entre los genes de este locus se encuentran *IL13* (polimorfismos genéticos vinculados a la susceptibilidad al desarrollo del asma atópica), *CD14* (polimorfismos de un nucleótido único asociados al asma ocupacional), alelos de HLA de clase II (tendencia a producir anticuerpos IgE) y los genes de los receptores β_2 -adrenérgico y de IL-4 (atopia, concentración total de IgE en suero y asma). Otro locus importante se encuentra situado en 20q, donde se localiza *ADAM-33*, que regula la proliferación del músculo liso bronquial y los fibroblastos; este controla el remodelado de la vía respiratoria. Se ha demostrado que la regulación al alza de diversas enzimas quitinasas es importante en la inflamación por T_H2 y la gravedad del asma; unas concentraciones altas en suero de YKL-40 (un miembro de la familia de las quitinasas sin actividad enzimática) se correlacionan con la gravedad del asma.

Tipos de asma

Asma atópica

Se trata de la forma más frecuente de asma, que suele debutar durante la infancia y es un ejemplo clásico de *reacción de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE* (v. capítulo 4). Es frecuente encontrar antecedentes de asma y/o atopia en la familia, y los ataques de asma suelen venir precedidos por rinitis alérgica, urticaria o eccema. La enfermedad suele ser activada por antígenos medioambientales, como polvo, polen, caspa de animales y alimentos. Las infecciones también pueden desencadenar asma atópica. Una prueba cutánea con el antígeno responsable de la reacción provoca de forma inmediata una reacción bullosa. El asma atópica también se puede diagnosticar mediante la pruebas de radioalergoadsorción sérica (RAST), que permite identificar la presencia de IgE específica frente a un panel de alérgenos.

Asma no atópica

Los pacientes con formas no atópicas de asma no tienen evidencias de sensibilización frente a alérgenos y las pruebas cutáneas suelen ser negativas. Los antecedentes familiares de asma son menos frecuentes. Las infecciones respiratorias por virus (p. ej.,

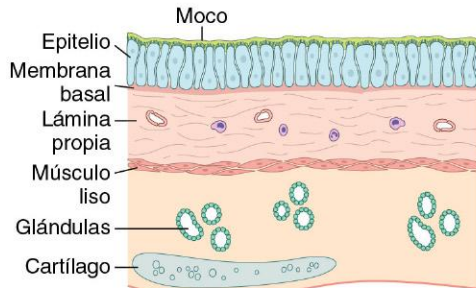
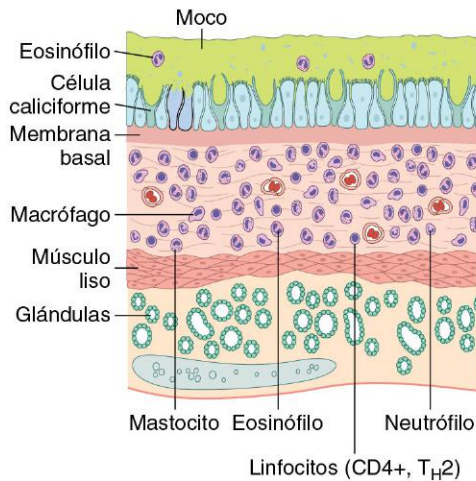
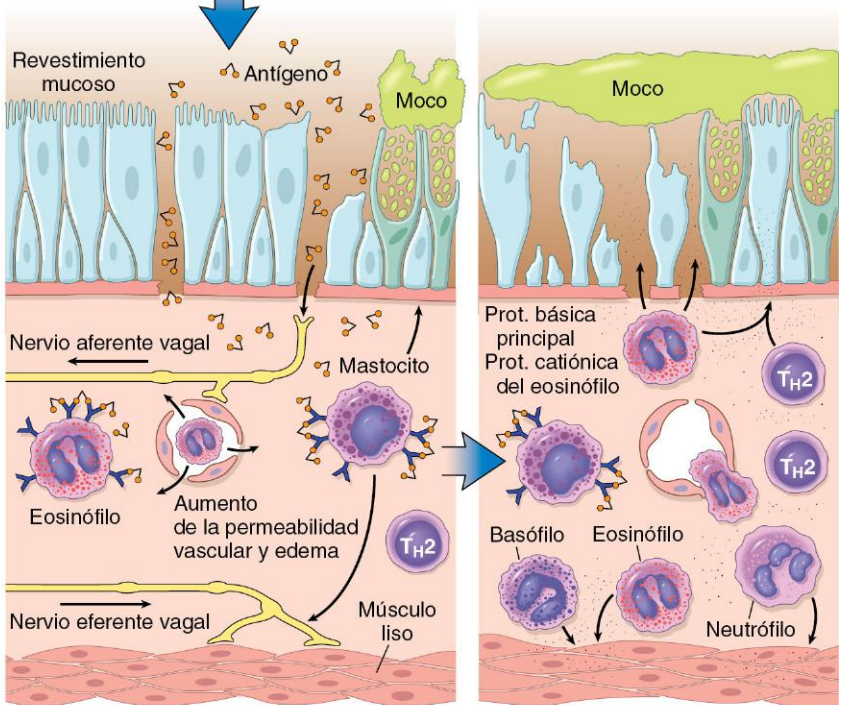
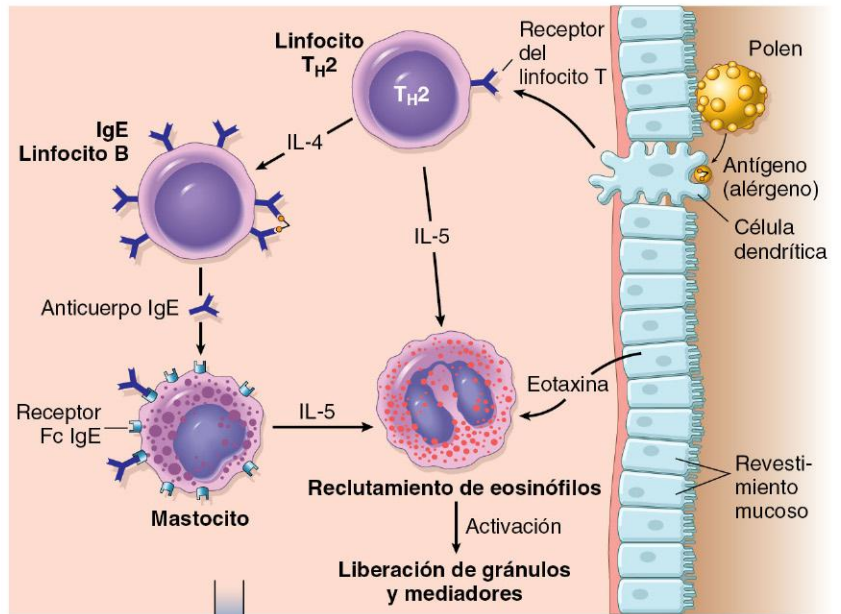
A. VÍA RESPIRATORIA NORMAL**B. VÍAS RESPIRATORIAS EN EL ASMA****C. DESENCADENAMIENTO DEL ASMA****D. FASE INMEDIATA (MINUTOS)****E. FASE TARDÍA (HORAS)**

Figura 12-11 A y B. Comparación entre un bronquio normal y en un paciente asmático. Obsérvense la acumulación de moco en la luz bronquial como consecuencia del aumento en el número de células caliciformes secretoras de moco y la hipertrofia de las glándulas submucosas. Además, se produce una intensa inflamación crónica por el reclutamiento de eosinófilos, macrófagos y otras células inflamatorias. La membrana basal subyacente al epitelio mucoso está engrosada, y las células musculares lisas aparecen hipertróficas e hiperplásicas. **C.** Los alérgenos inhalados (antígenos) inducen una respuesta dominada por T_H2 que favorece la producción de IgE y el reclutamiento de eosinófilos (iniciación o sensibilización). **D.** Cuando se produce la reexposición al antígeno (Ag), la reacción inmediata se desencadena por la formación de enlaces cruzados inducida por el antígeno de las IgE ligadas a los receptores de IgE en los mastocitos de las vías respiratorias. Estas células liberan mediadores preformados. De forma colectiva, directa o mediante reflejos neurales, los mediadores inducen broncoespasmo, aumentan la permeabilidad vascular y la producción de moco, y reclutan otras células liberadoras de mediadores de la sangre. **E.** La llegada de los leucocitos reclutados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos) marca el inicio de la fase tardía del asma y una nueva ronda de liberación de mediadores de los leucocitos, del endotelio y de células epiteliales. Los factores, sobre todo derivados de los eosinófilos (p. ej., proteína básica principal, proteína catiónica de los eosinófilos), pueden ocasionar también lesiones en el epitelio. IgE, inmunoglobulina E; Prot., proteína.

rinovirus, virus parainfluenza) y los contaminantes aéreos inhalados (p. ej., dióxido de azufre, ozono, dióxido de nitrógeno) son desencadenantes frecuentes. *Se cree que la inflamación inducida por los virus de la mucosa respiratoria reduce el umbral frente a los irritantes de los receptores vagales subepiteliales.* Aunque la relación no se comprende bien, los mediadores humorales y celulares finales de la obstrucción de la vía respiratoria (p. ej., eosinófilos) son comunes a las dos variantes del asma, atópica y no atópica, por lo que el tratamiento de ambos cuadros es el mismo.

Asma inducida por fármacos

Varios fármacos provocan asma, entre los cuales el más sorprendente es el *ácido acetilsalicílico*. Los pacientes con sensibilidad a este compuesto debutan con rinitis de repetición y pólipos nasales, urticaria y broncoespasmo. Se desconocen los mecanismos exactos, aunque se asume que el ácido acetilsalicílico inhibe la vía de la ciclooxygenasa del metabolismo del ácido araquidónico sin afectar a la lipooxygenasa, lo que desplaza el equilibrio de la producción hacia los leucotrienos, responsables del espasmo bronquial.

Asma ocupacional

Esta forma de asma es estimulada por el humo (resinas epoxi, plásticos), polvos orgánicos y químicos (madera, algodón, platin), gases (tolueno) y otras sustancias químicas. Los ataques de asma se suelen desarrollar tras una exposición repetida al antígeno incitador.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos del asma se han descrito en personas que fallecen por ataques graves prolongados (estado asmático) y en las muestras de biopsia de la mucosa de personas expuestas a alérgenos. Las muestras macroscópicas obtenidas de los casos mortales muestran unos pulmones sobredistendidos por hiperinsuflación y también pueden identificarse pequeñas áreas de atelectasia. El hallazgo macroscópico más llamativo es la oclusión de los bronquios y bronquiólos por **taponos de moco** densos y resistentes. Histológicamente, estos taponos de moco contienen remolinos de epitelio desprendido (**espirales de Curschmann**). Se identifican también numerosos eosinófilos y **cristales de Charcot-Leyden** (colecciones de cristaloides constituidos por proteínas de los eosinófilos). En cuanto a la morfología se refiere, otros cambios característicos del asma, conocidos en su conjunto como «remodelado de la vía respiratoria», son (fig. 12-11, B):

- Engrosamiento de la pared de la vía respiratoria
- Fibrosis por debajo de la membrana basal (fig. 12-12)
- Aumento de la vascularización de la submucosa
- Aumento del tamaño de las glándulas submucosas y metaplasia de células caliciformes en el epitelio de la vía respiratoria
- Hipertrofia y/o hiperplasia del músculo bronquial (que es la base del novedoso tratamiento mediante termoplastia bronquial, que consiste en administrar de forma controlada energía térmica durante la broncoscopia, lo que reduce la masa de músculo liso y contribuye a reducir la hiperreactividad de la vía respiratoria)

Características clínicas

Una crisis de asma se caracteriza por disnea intensa con sibilancias; la dificultad principal radica en la espiración. La víctima intenta conseguir que entre el aire en los pulmones y después no lo puede expulsar, por lo que se produce una hiperinsuflación progresiva de los pulmones con aire atrapado distal a los bronquios, que están

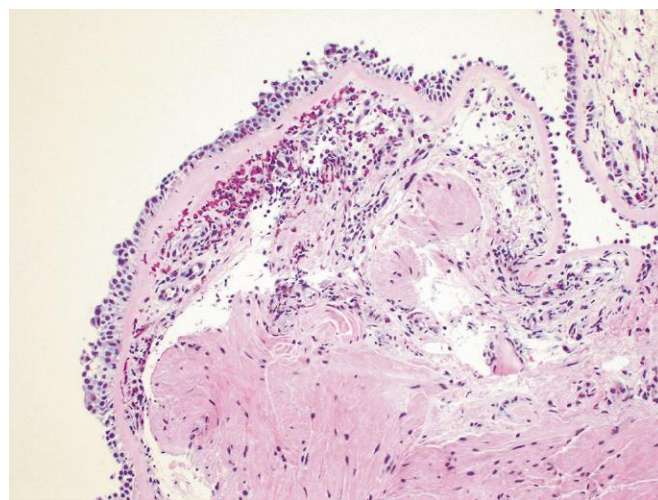


Figura 12-12 Muestra de biopsia bronquial de un paciente asmático con fibrosis por debajo de la membrana basal, inflamación por eosinófilos e hiperplasia del músculo liso.

constreñidos y llenos de moco y residuos. Habitualmente, las crisis duran desde una hasta varias horas y ceden espontáneamente o con tratamiento, en general con broncodilatadores y corticosteroides. Los intervalos entre las crisis característicamente están libres de dificultad respiratoria, aunque se pueden detectar defectos respiratorios sutiles y persistentes mediante métodos espirométricos. Ocasionalmente, se produce un paroxismo grave que no responde al tratamiento y dura días e incluso semanas (*estado asmático*). La hipercapnia, la acidosis y la hipoxia grave asociadas pueden ser mortales, aunque en la mayoría de los casos la enfermedad es más incapacitante que mortal.

RESUMEN

Asma

- El asma se caracteriza por broncoconstricción reversible producida por hiperreactividad de las vías respiratorias frente a diversos estímulos.
- El asma atópica está mediada por una reacción inmunitaria mediada por los linfocitos T_H2 y la IgE frente a alérgenos ambientales, y se caracteriza por las reacciones de fase aguda (inmediata) y tardía. Las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 de los linfocitos T_H2 son mediadoras importantes.
- Está menos claro cuáles son los desencadenantes del asma no atópica, pero se encuentran infecciones víricas y contaminantes ambientales inhalados, que también pueden provocar asma atópica.
- Los *eosinófilos* son células inflamatorias clave que se encuentran en todos los subtipos del asma; los productos de los eosinófilos, como la proteína básica principal, son responsables de la lesión de las vías respiratorias.
- El remodelado de las vías respiratorias (engrosamiento de la membrana sub-basal e hipertrofia de las glándulas y del músculo liso bronquiales) añade un componente irreversible a la enfermedad obstructiva.

Bronquiectasias

Las bronquiectasias son dilataciones permanentes de los bronquios y bronquiólos producidas por destrucción del músculo y

del tejido de soporte elástico, debida o asociada a infecciones necrosantes crónicas. No es una enfermedad primaria sino secundaria a una infección u obstrucción persistente producida por diversas enfermedades. Una vez que aparecen, dan lugar a un complejo sintomático característico dominado por tos y expectoración de cantidades abundantes de esputo purulento. El diagnóstico depende de la recogida de una historia correcta y de la demostración radiográfica de dilatación bronquial. Las enfermedades que predisponen con más frecuencia a bronquiectasias son las siguientes:

- **Obstrucción bronquial.** Las causas frecuentes son tumores, cuerpos extraños y, ocasionalmente, impactación de moco. En estas situaciones, las bronquiectasias están localizadas en el segmento pulmonar obstruido, aunque también pueden aparecer como complicación del asma tóxica y de la bronquitis crónica.
- **Enfermedades congénitas o hereditarias,** por ejemplo:
 - o En la **fibrosis quística** se producen bronquiectasias graves generalizadas debidas a la obstrucción y la infección producidas por la secreción de un moco demasiado espeso, lo que predispone a las infecciones del árbol bronquial. Es una complicación importante y grave (v. capítulo 6).
 - o En los **estados de inmunodeficiencia**, particularmente deficiencia de inmunoglobulinas, es probable que aparezcan bronquiectasias debido a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas repetidas; pueden producirse bronquiectasias localizadas o difusas.
 - o El **síndrome de Kartagener**, un trastorno recesivo autosómico infrecuente, a menudo se asocia a bronquiectasias y a esterilidad en los hombres. Las alteraciones estructurales de los cilios producen un deterioro de la depuración mucociliar en las vías respiratorias, lo que provoca infecciones persistentes y reduce la movilidad de los espermatozoides.
- La **neumonía necrosante**, o **supurativa**, particularmente por gérmenes virulentos como *Staphylococcus aureus* o especies de *Klebsiella*, puede predisponer a las bronquiectasias. Las bronquiectasias posttuberculosis siguen siendo una causa significativa de morbilidad en zonas endémicas.

PATOGENIA

Dos procesos son cruciales y están entrelazados en la patogenia de las bronquiectasias: **obstrucción e infección crónica persistente**; cualquiera de ellos puede aparecer primero. Los mecanismos de eliminación normales están dificultados por la obstrucción, por lo que pronto se produce la infección secundaria; a la inversa, la infección crónica con el tiempo produce lesión de las paredes bronquiales, lo que causa debilitamiento y dilatación. Por ejemplo, la obstrucción producida por cáncer de pulmón primario o un cuerpo extraño altera la eliminación de las secreciones, proporcionando así un terreno fértil para la infección superpuesta. La consiguiente lesión inflamatoria de la pared bronquial y la acumulación de exudados distienden aún más las vías respiratorias, lo que produce una dilatación irreversible. Por el contrario, una inflamación necrosante persistente de los bronquios o bronquiólos puede provocar secreciones obstructivas, inflamación en todo el grosor de la pared (con fibrosis peribronquial y tracción de las paredes) y, finalmente, la secuencia de acontecimientos que ya se ha descrito.

MORFOLOGÍA

La afectación bronquiectásica pulmonar suele afectar a los **lóbulos inferiores** bilateralmente, en particular a las vías respiratorias más verticales. Cuando los tumores o la aspiración de cuerpos extraños producen bronquiectasias, la afectación puede estar claramente localizada en un único segmento de los pulmones. Habitualmente, la afectación más grave se encuentra en los bronquios y bronquiólos más distales. Las vías respiratorias pueden estar **dilatadas** hasta cuatro veces su diámetro habitual y en el estudio macroscópico del pulmón se las puede seguir casi hasta las superficies pleurales (fig. 12-13). (Por el contrario, en los pulmones normales, los bronquiólos no pueden identificarse mediante el estudio macroscópico habitual más allá de un punto situado a 2-3 cm de las superficies pleurales.) Los hallazgos histológicos varían con la actividad y la cronicidad de la enfermedad. En el caso activo totalmente desarrollado, un **exudado inflamatorio agudo y crónico intenso dentro de las paredes de los bronquios y bronquiólos**, y la descamación del epitelio de revestimiento producen zonas de extensa ulceración. Habitualmente, se puede cultivar en la secreción de los bronquios afectados una flora **mixta**, que incluye estafilococos, estreptococos, neumococos, gérmenes entéricos, bacterias anaerobias y microaerófilas, y (particularmente en niños) *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Cuando se produce la curación, el epitelio de revestimiento se puede regenerar completamente; sin embargo, la lesión suele ser tan amplia que la dilatación y la cicatrización anómalas persisten. En los casos más crónicos se produce fibrosis de las paredes bronquiales y bronquiolares, y **fibrosis peribronquilar**. En algunos casos, la necrosis destruye las paredes bronquiales o bronquiolares, lo que da lugar a la formación de una cavidad del absceso en el que se puede desarrollar un aspergiloma.

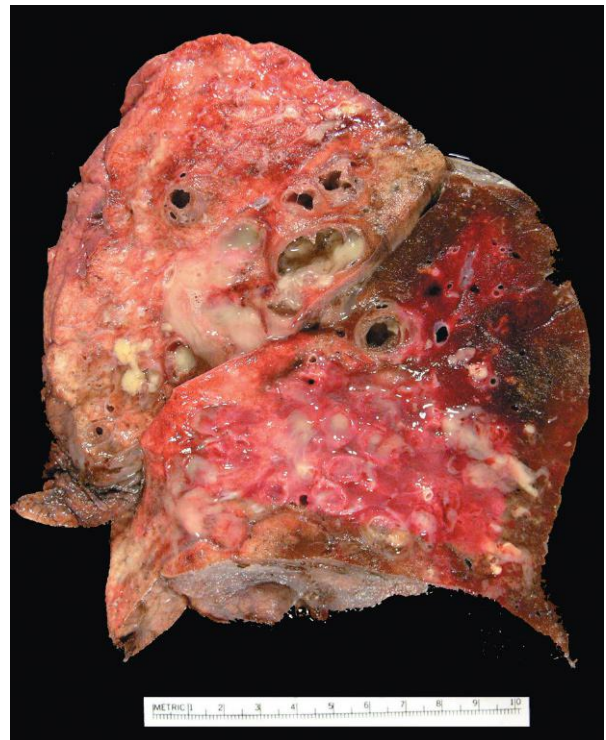


Figura 12-13 Bronquiectasias en un paciente con fibrosis quística sometido a una resección pulmonar para trasplante. La superficie de corte del pulmón muestra bronquios muy dilatados, ocupados por moco purulento, que también se extiende hacia las regiones subpleurales.

Características clínicas

Entre las manifestaciones clínicas se encuentran tos intensa y persistente con expectoración de esputo mucopurulento o, a veces, fétido. El esputo puede contener estrías de sangre, y puede producirse hemoptisis franca. Con frecuencia, los síntomas son esporádicos y son precipitados por infecciones de las vías respiratorias altas o por la introducción de nuevos gérmenes patógenos. Pueden aparecer acropaquias en los dedos de las manos. En las bronquiectasias graves y generalizadas aparecen defectos ventilatorios obstructivos significativos, con hipoxemia, hipercapnia, hipertensión pulmonar y (raras veces) *cor pulmonale*. Los abscesos cerebrales metastásicos y la amiloidosis reactiva (v. capítulo 4) son otras complicaciones menos frecuentes de las bronquiectasias.

NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES (RESTRICTIVAS, INFILTRANTES) CRÓNICAS

Las enfermedades intersticiales crónicas son un heterogéneo grupo de trastornos que se caracterizan, sobre todo, por una afectación bilateral, con frecuencia parcheada y, en general, crónica del tejido conjuntivo pulmonar, principalmente el intersticio más periférico y delicado de las paredes alveolares. El intersticio pulmonar está constituido por la membrana basal de las células epiteliales y endoteliales (fusionadas en las partes más delgadas), fibras de colágeno, tejido elástico, fibroblastos, unos pocos mastocitos y ocasionales células mononucleares (v. fig. 12-1). Muchas de las entidades de este grupo tienen una causa y patogenia desconocidas; algunas tienen un componente intraalveolar, además del intersticial, y con frecuencia se observa un solapamiento en las características histológicas de los distintos procesos. A pesar de todo, la similitud en los signos clínicos, los síntomas, las alteraciones radiológicas y los cambios fisiopatológicos justifica que se consideren un grupo. *La característica fundamental de estos trastornos es una reducción de la distensibilidad (es decir, se necesita más presión para expandir unos pulmones que están rígidos), lo que se traduce en un aumento notable del esfuerzo para la respiración (disnea).* Además, las lesiones del epitelio alveolar y los vasos intersticiales ocasionan alteraciones de la relación ventilación-perfusión, con la consiguiente hipoxia. Las radiografías de tórax muestran infiltración difusa con pequeños nódulos, líneas irregulares o «sombras en vidrio deslustrado». Cuando progresan, los pacientes pueden sufrir una insuficiencia respiratoria, que suele asociarse a hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* (v. capítulo 10). Puede resultar difícil distinguir las formas evolucionadas de esta enfermedad porque provocan cicatrices y destrucción macroscópica del pulmón, lo que da lugar a un pulmón terminal o «en panal». Las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas se clasifican en función de las características clínico-patológicas y la histología característica (tabla 12-3).

Enfermedades fibrosantes

Fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI), también denominada *alveolitis fibrosante criptógena*, es un trastorno pulmonar de etiología desconocida. Se caracteriza por una fibrosis intersticial progresiva bilateral parcheada, que, en los casos evolucionados, provoca una hipoxemia grave con cianosis. Los hombres se afectan más que las mujeres y aproximadamente dos terceras partes de los pacientes tienen más de 60 años cuando desarrollan la enfermedad. El patrón radiológico e histológico de fibrosis

Tabla 12-3 Principales categorías de neumopatía intersticial crónica

Fibrosante
Neumonía intersticial usual (fibrosis pulmonar idiopática)
Neumonía intersticial inespecífica
Neumonía organizativa criptógena
Asociada a las enfermedades del colágeno vascular
Neumoconiosis
Asociada a los tratamientos (fármacos, radioterapia)
Granulomatosa
Sarcoidosis
Neumonitis por hipersensibilidad
Eosinófila
Síndrome de Loeffler
Alergia relacionada con fármacos
Neumonía eosinófila crónica idiopática
Relacionada con el tabaquismo
Neumonía intersticial descamativa
Bronquiolitis respiratoria

se denomina *neumonía intersticial usual* (NIU), necesario para diagnosticar una FPI. Sin embargo, es importante recordar que pueden existir cambios patológicos similares en el pulmón en entidades bien definidas, como la asbestosis, las enfermedades del colágeno vascular y otra serie de trastornos. Por tanto, antes de emplear el término *idiopática*, se deben descartar las causas conocidas.

PATOGENIA

El concepto actual es que la FPI se produce por «ciclos repetidos» de activación/lesión epitelial ocasionada por algún agente no identificado (fig. 12-14). Entre las características histopatológicas se encuentran inflamación e inducción de una respuesta de linfocitos T de tipo T_H2 con eosinófilos, mastocitos, IL-4 e IL-13 en las lesiones. Ha suscitado un notable interés la idea de que los «macrófagos activados por la vía alternativa» predominan en los pacientes con fibrosis pulmonar y pueden ser claves en la patogenia (v. capítulo 2). La reparación epitelial anómala en los focos de lesión y la inflamación determinan una proliferación exuberante de fibroblastos y miofibroblastos, que dan lugar a los característicos focos fibroblásticos. Aunque no se comprenden por completo los mecanismos de la reparación anómala, datos recientes apuntan al TGF- β 1, que se libera por los linfocitos de tipo 1 lesionados e induce la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos, con el consiguiente depósito de colágeno y MEC de forma excesiva y continuada. Algunos pacientes con FPI familiar presentan mutaciones que acortan los telómeros (v. capítulo 1), lo que permite la senescencia rápida y la apoptosis de los neumocitos. El TGF- β 1 también regula a la baja la caveolina 1 de los fibroblastos, que se comporta como un inhibidor endógeno de la fibrosis pulmonar.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, las superficies pleurales del pulmón tienen un aspecto en empedrado debido a la retracción de cicatrices a lo largo de los tabiques interlobulillares. La superficie de corte muestra fibrosis (zonas blancas firmes y elásticas), con predo-

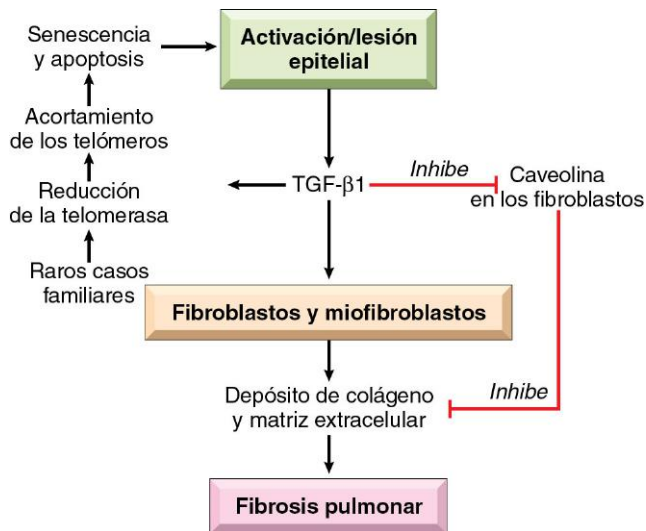


Figura 12-14 Representación esquemática de nuestros conocimientos actuales sobre la patogénesis de la fibrosis pulmonar idiopática.

minio en los lóbulos inferiores y una distribución diferenciada en las regiones subpleurales y a lo largo de los tabiques interlobulillares. El patrón de fibrosis de la FPI se denomina **neumonía intersticial usual (NIU)**. El dato histológico fundamental de la NIU es la **fibrosis intersticial parcheada**, cuya intensidad es variable (fig. 12-15) y empeora con el tiempo. Las lesiones más tempranas contienen una proliferación fibroblástica exuberante y aparecen como **focos fibroblásticos** (fig. 12-16). Con el tiempo, estas áreas se hacen más colagenosas y menos celulares. Son bastante comunes las lesiones tempranas y tardías (**heterogeneidad temporal**). La fibrosis densa produce el colapso de las paredes alveolares y la formación de espacios quísticos tapizados por neumocitos de tipo II hiperplásicos o por epitelio bronquiolar (**fibrosis en panel**). La inflamación intersticial habitualmente es parcheada y está formada por un infiltrado en los tabiques alveolares, principalmente de linfocitos y algunas células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos. Con frecuencia, se observan cambios hipertensivos pulmonares secundarios (fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media de las arterias pulmonares).

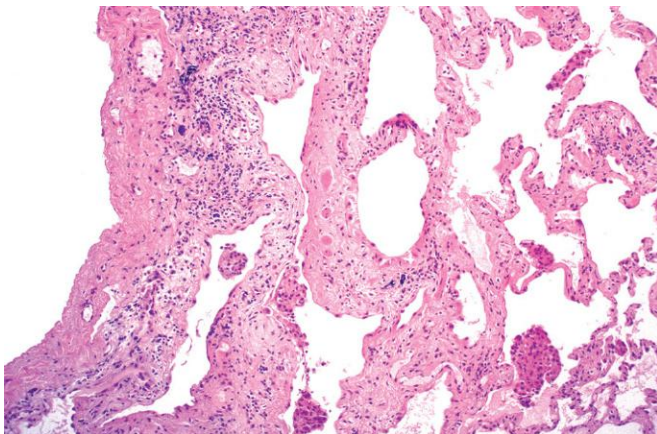


Figura 12-15 Neumonía intersticial usual. La fibrosis, que varía de intensidad, es más pronunciada en la región subpleural.

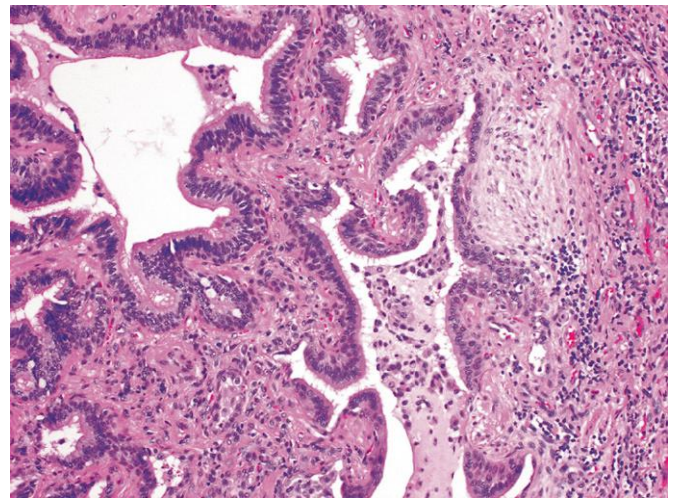


Figura 12-16 Neumonía intersticial usual. Foco fibroblástico con fibras que tienen un trayecto paralelo a la superficie y una matriz extracelular mixoide azulada. Obsérvese el patrón en panel a la izquierda.

Características clínicas

La FPI suele debutar de forma insidiosa, con aparición gradual de tos no productiva y disnea progresiva. La exploración física de la mayor parte de los pacientes con una FPI muestra unos crepitantes «secos» o «parecidos al velcro» durante la inspiración. En los estadios avanzados de la enfermedad se puede desarrollar cianosis, *cor pulmonale* y edema periférico. Los hallazgos clínicos y radiológicos no suelen ser diagnósticos; en casos seleccionados, es necesario realizar una biopsia pulmonar abierta (quirúrgica) para establecer el diagnóstico. Por desgracia, la progresión de la FPI es inexorable a pesar del tratamiento médico, con una mediana de supervivencia de 3 años o menos. El trasplante pulmonar es el único tratamiento definitivo que existe.

Neumonía intersticial no específica

La neumonía intersticial no específica (NINE) es una neumopatía intersticial crónica bilateral de etiología desconocida, que, a pesar de ser llamada no específica, muestra unas características clínicas, radiológicas e histológicas definidas. Es importante reconocer esta enfermedad, porque se asocia a un pronóstico mucho mejor que la FPI. Según su aspecto histológico, la NINE se clasifica en formas celulares y fibrosantes. El *patrón celular* se caracteriza por inflamación crónica de leve a moderada (linfocitos y pocas células plasmáticas) con una distribución parcheada o uniforme. El *patrón fibrosante* consiste en una fibrosis intersticial difusa o parcheada, *sin la heterogeneidad temporal propia de la NIU*. En estas dos variantes no suelen observarse focos fibroblásticos ni patrón en panel. Los pacientes consultan por disnea y tos de varios meses de evolución. Aquellos con el patrón celular evolucionan mejor que los que presentan el fibrosante o NIU.

Neumonía organizativa criptógena

El término *neumonía organizativa criptógena* es sinónimo de la previa denominación tan popular *bronquiolitis obliterante con neumonía en organización* (BONO); sin embargo, actualmente, se prefiere el primer término porque pone de relieve la etiología desconocida de esta entidad clínico-patológica. Los pacientes consultan por presentar tos y disnea, y las radiografías de tórax muestran áreas parcheadas de consolidación del espacio aéreo por debajo de la pleura o alrededor de los bronquios. El estudio histológico de la neumonía organizativa criptógena

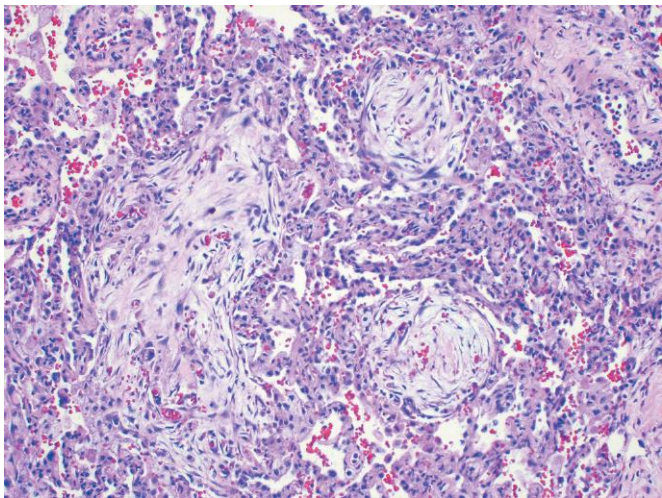


Figura 12-17 Neumonía organizativa criptógena. Los espacios alveolares están llenos de bolas de fibroblastos (cuerpos de Masson). Aunque comprimidos, los alvéolos adyacentes son relativamente normales.

se caracteriza por la presencia de tapones polipoideos de un tejido conjuntivo laxo en organización dentro de los conductos alveolares, alvéolos y, con frecuencia, bronquiólos (fig. 12-17). El tejido conjuntivo tiene la misma antigüedad y la arquitectura del pulmón subyacente es normal. Algunos pacientes se recuperan de forma espontánea, pero la mayoría necesitan tratamiento con corticosteroides orales durante 6 meses o más. Es importante recordar que la neumonía organizativa con fibrosis intraalveolar se puede observar también como respuesta ante una infección (p. ej., neumonía) o en las lesiones inflamatorias (p. ej., enfermedades del colágeno vascular, lesiones derivadas de un trasplante) del pulmón; en estos casos es evidente que la etiología no es «criptógena» y el pronóstico dependerá del trastorno de base.

Afectación pulmonar en las enfermedades del colágeno vascular

Muchas enfermedades del colágeno vascular (p. ej., lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica y dermatomiositis-polimiositis) se asocian a manifestaciones pulmonares. Pueden observarse diversas histológicas en función del trastorno subyacente, de las cuales las más frecuentes son NINE, patrón de NIU (similar al que se observa en la FIP), esclerosis vascular, neumonía organizativa y bronquiolitis (enfermedad de las vías respiratorias pequeñas con o sin fibrosis). Asimismo, puede haber afectación pleural (pleuritis, nódulos pleurales y derrame pleural). La afectación pulmonar de estas enfermedades suele asociarse a mal pronóstico, aunque sigue siendo mejor que el de la FIP.

RESUMEN

Neumopatías intersticiales crónicas

- La fibrosis intersticial difusa del pulmón produce neumopatías restrictivas que se caracterizan por reducción de la distensibilidad pulmonar y reducción de la FVC. El cociente entre el FEV₁ y la FVC es normal.
- Las enfermedades que producen fibrosis intersticial difusa son heterogéneas. El factor patógeno presente en todas ellas es la lesión de los alvéolos con activación de los macrófagos y liberación de citocinas fibrogénicas, como el TGF-β.
- La FPI es el prototipo de las neumopatías restrictivas. Se caracteriza por fibrosis pulmonar parcheada, focos fibroblásticos y formación de espacios quísticos (pulmón en panal). Este patrón histológico se conoce como *neumonía intersticial usual* (NIU).

Neumoconiosis

Inicialmente, el término *neumoconiosis* se acuñó para describir la reacción pulmonar no neoplásica a la inhalación de polvos minerales. Esta denominación se ha ampliado para incluir enfermedades inducidas por partículas orgánicas, además de inorgánicas, y algunos expertos también consideran que las enfermedades pulmonares no neoplásicas inducidas por humos y vapores químicos son neumoconiosis. Las neumoconiosis por polvo mineral —las tres más frecuentes se deben a la exposición al polvo de carbón, sílice y amianto— casi siempre se producen por la exposición en el lugar de trabajo. Sin embargo, el aumento del riesgo de cáncer como consecuencia de la exposición al amianto se extiende a los familiares de las personas que trabajan con este material y a otras expuestas al mismo fuera del lugar de trabajo. La *tabla 12-4* indica las enfermedades asociadas a cada uno de los polvos minerales y las principales industrias en las que la exposición al polvo es suficiente para producir enfermedad.

PATOGENIA

La reacción del pulmón a los polvos minerales depende de muchas variables, como el tamaño, la forma, la solubilidad y la reactividad de las partículas. Por ejemplo, es poco probable que las partículas mayores de 5 a 10 μm alcancen las vías respiratorias distales, mientras que las partículas menores de 0,5 μm entran y salen de los alvéolos, con frecuencia sin que existan un depósito ni una lesión sustanciales. **Las partículas que miden de 1 a 5 μm de diámetro son las más peligrosas porque se alojan en las bifurcaciones de las vías respiratorias distales.** El polvo de carbón es relativamente inerte,

Tabla 12-4 Neumopatía inducida por polvo mineral

Agente	Enfermedad	Exposición
Polvo de carbón	Neumoconiosis simple de los trabajadores del carbón: máculas y nódulos	Minería del carbón
	Neumoconiosis complicada de los trabajadores del carbón: FMP	
Sílice	Silicosis	Chorro de arena, canteras, minería, corte de piedra, trabajo en fundición, cerámica
Amianto	Asbestosis, derrames pleurales, placas pleurales o fibrosis difusa; mesotelioma maligno; carcinoma de pulmón y de laringe	Minería, molido y fabricación de minerales y materiales; instalación y retirada de aislamiento

FMP, fibrosis masiva progresiva.

y se deben depositar en los pulmones cantidades grandes antes de que se pueda detectar clínicamente. La sílice, el amianto y el berilio son más reactivos que el polvo de carbón, y producen reacciones fibróticas a concentraciones menores. La mayor parte del polvo inhalado queda atrapado en la capa mucosa y es eliminado rápidamente del pulmón por el movimiento ciliar. Sin embargo, algunas de las partículas quedan impactadas en las bifurcaciones de los conductos alveolares, donde los macrófagos acumulan y captan las partículas atrapadas mediante endocitosis. **El macrófago alveolar pulmonar es un elemento celular fundamental en el inicio y la perpetuación de la lesión y la fibrosis pulmonar.** Muchas partículas activan el inflammasoma e inducen la producción de IL-1. Las más reactivas activan los macrófagos para que liberen diversos productos que median una respuesta inflamatoria e inician la proliferación de los fibroblastos y el depósito de colágeno. Algunas de las partículas inhaladas pueden llegar a los linfáticos por drenaje directo o dentro de los macrófagos migratorios y, de esta manera, inician una respuesta inmunitaria frente a los componentes de las partículas y/o las proteínas propias que son modificadas por las partículas. Esto, a su vez, hace que la reacción local se amplifique y extienda. **El humo de tabaco empeora los efectos de todos los polvos minerales inhalados,** especialmente en el caso del amianto.

Neumoconiosis de los trabajadores del carbón

La incidencia de la enfermedad inducida por el polvo del carbón ha disminuido considerablemente gracias a la reducción de polvo en las minas de carbón en todo el mundo. El espectro de hallazgos pulmonares en los mineros es extenso y varía desde la *antracosis asintomática*, en la que se acumula pigmento sin una reacción celular perceptible, hasta la *neumoconiosis de los mineros del carbón (NMC) simple*, en la que se producen acumulaciones de macrófagos con una disfunción pulmonar pequeña o nula, hasta la *NMC complicada* o *fibrosis masiva progresiva (FMP)*, en la que hay fibrosis extensa con deterioro de la función pulmonar (v. tabla 12-4). Aunque las estadísticas varían, parece que menos del 10% de los casos de NMC progresan hasta FMP. Cabe señalar que FMP es un término genérico que se aplica a una reacción fibrosante confluyente en el pulmón; puede aparecer como complicación de cualquiera de las neumoconiosis descritas aquí.

Aunque el carbón mineral es, principalmente, carbono, el polvo de las minas de carbón contiene diversos metales en cantidades muy pequeñas, minerales inorgánicos y sílice cristalina. El cociente entre el carbono y los productos químicos minerales contaminantes («calidad del carbón») aumenta desde el carbón bituminoso hasta la antracita; en general, la minería de esta última se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar NMC.

MORFOLOGÍA

La **antracosis pulmonar** es la lesión pulmonar inducida por el carbón más inocua en los mineros de carbón, y también es frecuente entre las personas que viven en ciudades y los fumadores. El pigmento de carbono inhalado es atrapado por los macrófagos alveolares o intersticiales, que después se acumulan en el tejido conjuntivo a lo largo de los linfáticos, incluidos los pleurales, o en los ganglios linfáticos.

La **NMC simple** se caracteriza por **máculas de carbón y nódulos de carbón**, que son algo mayores. La mácula de carbón está formada por macrófagos cargados de polvo; además,

el nódulo contiene pequeñas cantidades de una delicada red de fibras de colágeno. Aunque estas lesiones están dispersas por todo el pulmón, se afectan más los lóbulos superiores y las zonas superiores de los lóbulos inferiores. Con el tiempo, se puede producir **enfisema centrolobulillar**. El enfisema más significativo desde el punto de vista funcional es más frecuente en el Reino Unido y Europa, posiblemente porque la calidad del carbón es mayor que en EE. UU.

La **NMC complicada (FMP)** aparece sobre un fondo de NMC por la confluencia de los nódulos de carbón y, generalmente, transcurren muchos años antes de que aparezca. Se caracteriza por cicatrices de color negro intenso mayores de 2 cm, a veces de hasta 10 cm de diámetro mayor. Suelen ser múltiples (fig. 12-18). Microscópicamente, las lesiones están formadas por colágeno denso y pigmento.

Características clínicas

Habitualmente, la NMC es una enfermedad benigna que provoca poco deterioro de la función pulmonar. En los pacientes en los que aparece FMP se produce una disfunción pulmonar progresiva con hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. La progresión desde la NMC hasta la FMP se ha asociado a diversas situaciones, como el nivel de exposición al polvo de carbón y la carga de polvo total. Lamentablemente, la FMP tiene tendencia a avanzar, incluso sin una exposición adicional. Después de tener en cuenta el riesgo relacionado con el tabaquismo, no hay aumento de la frecuencia de carcinoma pulmonar en los mineros de carbón, una característica que distingue la NMC de la exposición a la sílice y al amianto (v. más adelante).

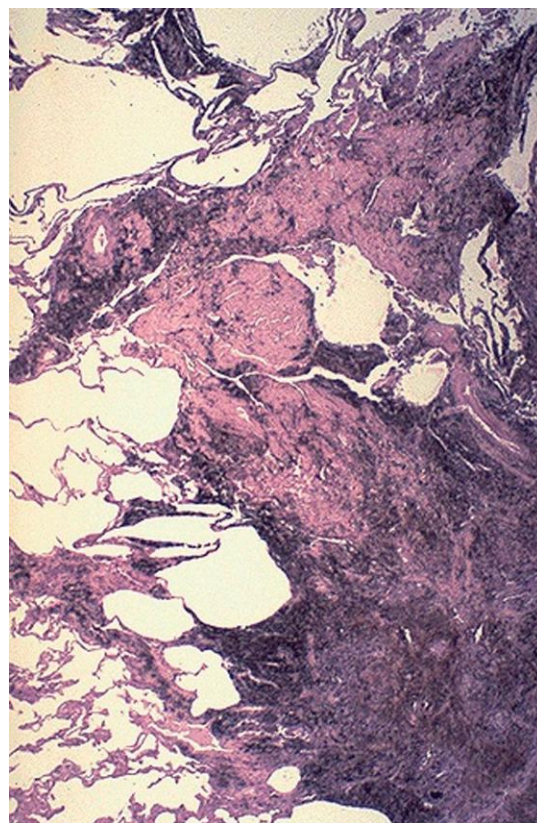


Figura 12-18 Fibrosis masiva progresiva en un minero de carbón. Una gran cantidad de pigmento negro se asocia a fibrosis.

(Tomado de Klatt EC: Robbins and Cotran atlas of pathology, ed 2, Elsevier, p. 121.)

Silicosis

La silicosis es actualmente la enfermedad ocupacional crónica más prevalente en el mundo. Está producida por la inhalación de sílice cristalina, sobre todo en contextos laborales. Los trabajadores de diversos oficios, pero especialmente aquellos involucrados en la minería de chorro de arena y roca dura, están particularmente en riesgo. La sílice aparece en formas cristalinas y amorfas, pero las cristalinas (incluidos el cuarzo, la cristobalita y la tridimita) son, con mucho, las más tóxicas y fibrogénicas. De ellas, el cuarzo es el que está implicado con más frecuencia en la silicosis. Después de la inhalación, las partículas interactúan con las células epiteliales y los macrófagos. Las partículas de sílice ingeridas producen activación y liberación de mediadores por los macrófagos pulmonares, incluidos la IL-1, el TNF, la fibronectina, mediadores lipídicos, radicales libres derivados del oxígeno y citocinas fibrogénicas. Son especialmente convincentes los datos que implican al TNF, porque los anticuerpos monoclonales anti-TNF pueden bloquear la acumulación pulmonar de colágeno en ratones a los que se administra sílice por vía intratraqueal. Se ha observado que, cuando se mezcla con otros minerales, el cuarzo tiene un menor efecto fibrogénico. Este fenómeno tiene importancia práctica porque el cuarzo del lugar de trabajo raras veces es puro. Por tanto, los mineros de la mina de cuarzo que contiene hierro hematita pueden tener más cuarzo en los pulmones que algunos trabajadores expuestos al cuarzo y, a pesar de todo, tener una enfermedad pulmonar relativamente leve porque la hematita confiere un efecto protector.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los **nódulos silicóticos** se caracterizan, en las primeras fases, por nódulos minúsculos, apenas palpables, bien delimitados y de color pálido a ennegrecido (si también hay polvo de carbón) en los campos pulmonares superiores (fig. 12-19). Microscópicamente, el nódulo silicótico muestra **fibras de colágeno hialinizadas dispuestas concéntricamente** alrededor de un centro amorfo. El aspecto «en remolino» de las fibras de colágeno es bastante característico de la silicosis (fig. 12-20). En el estudio de los nódulos con **microscopia con luz polarizada se identifican partículas de sílice débilmente birrefringentes**, principalmente en el centro de los nódulos. A medida que progresa la enfermedad, los nódulos individuales pueden confluir para convertirse en cicatrices colagenosas duras, con progresión posterior hasta FMP. El parénquima pulmonar interpuesto puede estar comprimido o sobreexpandido, y es posible que aparezca un patrón en panal. Las lesiones fibróticas también pueden localizarse en los ganglios linfáticos hiliares y en la pleura. A veces existen láminas finas de calcificación en los ganglios linfáticos, que en las radiografías se visualizan como una calcificación «en cáscara de huevo» (es decir, calcio alrededor de una zona que carece de calcificación).

Características clínicas

Habitualmente, la silicosis se detecta en radiografías de tórax sistemáticas realizadas en trabajadores asintomáticos. Las radiografías suelen evidenciar una nodularidad fina en los campos pulmonares superiores, pero la función pulmonar es normal o muestra un deterioro solo moderado. La mayoría de los pacientes no presentan disnea hasta fases tardías de la evolución, después de que aparezca la FMP. En ese momento, la enfermedad puede ser progresiva, aun cuando la persona ya no esté expuesta. Muchos sujetos con FMP presentan hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* como consecuencia de la vasoconstricción inducida por la hipoxia crónica y la destrucción parenquimatosa. La



Figura 12-19 Silicosis avanzada en un corte pulmonar. La cicatriz ha contraído el lóbulo superior hasta formar una masa oscura pequeña (flecha). Obsérvese el engrosamiento pleural denso.

(Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

enfermedad mata lentamente, pero el deterioro de la función pulmonar puede limitar mucho la actividad. La silicosis se asocia a una mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Se ha propuesto que produce un deterioro de la inmunidad celular, y la sílice cristalina puede inhibir la capacidad de los macrófagos pulmonares de matar las micobacterias fagocitadas. Con frecuencia, los nódulos de la silicotuberculosis tienen una zona central de caseificación. La relación entre la sílice y el *cáncer de pulmón* ha sido un tema controvertido, pero, en 1997, de acuerdo con los datos de varios estudios epidemiológicos, la Agency for Research on Cancer concluyó que la *sílice cristalina* de origen ocupacional es carcinógena en el ser humano. Sin embargo, sigue habiendo controversia sobre este tema.

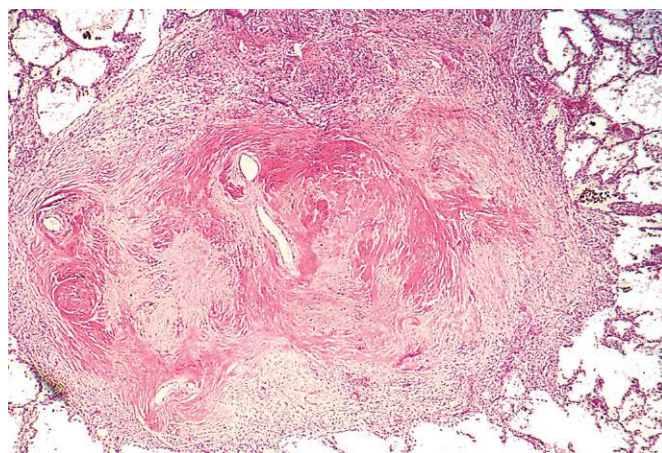


Figura 12-20 Varios nódulos silicóticos colagenosos confluentes.

(Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Asbestosis y enfermedades relacionadas con el amianto

El amianto es una familia de silicatos hidratados cristalinos con geometría fibrosa. De acuerdo con estudios epidemiológicos, la exposición ocupacional al amianto se asocia a: 1) fibrosis intersticial parenquimatosa (*asbestosis*); 2) placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa; 3) derrames pleurales; 4) carcinoma pulmonar; 5) mesotelioma pleural y peritoneal, y 6) carcinoma de laringe. El aumento de la incidencia de cáncer relacionado con el amianto en familiares de trabajadores de este mineral ha alertado al público en general sobre los posibles riesgos del mismo en el ambiente.

PATOGENIA

La concentración, el tamaño, la forma y la solubilidad de las diferentes formas de amianto influyen en si la inhalación de este material causará la enfermedad. Hay dos formas distintas de amianto: **serpentininas** (en las que la fibra es curva y flexible) y **anfíboles** (en los que la fibra es recta, rígida y quebradiza). Hay varios subtipos de fibras de amianto curvas y rectas. La serpentina **crisotilo** constituye la mayor parte del amianto que se utiliza en la industria. Los anfíboles, aun cuando son menos prevalentes, son más patógenos que la serpentina crisotilo, aunque ambos tipos pueden producir asbestosis, cáncer de pulmón y mesotelioma maligno. La mayor patogenia de los anfíboles rectos y rígidos se relaciona aparentemente con su estructura. La serpentina crisotilo, con su estructura curva y más flexible, tiene mayor probabilidad de quedar impactada en las vías respiratorias altas y de ser eliminada por el elevador mucociliar. Las fibras que quedan atrapadas en los pulmones son eliminadas progresivamente de los tejidos, porque son más solubles que los anfíboles. Por el contrario, estos, rectos y rígidos, se alinean en el flujo aéreo y, por tanto, llegan a zonas más profundas de los pulmones, donde pueden penetrar en las células epiteliales y llegar al intersticio. A pesar de estas diferencias, ambas formas de amianto son fibrogénicas, y la exposición creciente a cualquiera de ellas se asocia a una mayor incidencia de todas las enfermedades relacionadas con este mineral. La asbestosis, al igual que otras neumoconiosis, produce fibrosis al interactuar con los macrófagos pulmonares.

Además de las reacciones pulmonares celulares y fibróticas, el amianto probablemente también actúe como iniciador y promotor tumoral. Algunos de los efectos oncogénicos del amianto sobre el mesotelio están mediados por radicales libres reactivos generados por las fibras del mineral, que se localizan preferentemente en el pulmón distal cerca de la capa mesotelial. Sin embargo, no cabe duda de que las sustancias potencialmente tóxicas adsorbidas a las fibras de amianto contribuyen a la capacidad patógena de estas. Por ejemplo, **la adsorción de los carcinógenos del humo de tabaco a las fibras de amianto puede ser importante en relación con la notable sinergia entre el tabaquismo y la aparición de carcinoma pulmonar en trabajadores del amianto.**

MORFOLOGÍA

La **asbestosis** se caracteriza por una fibrosis intersticial pulmonar difusa. Estos cambios no se pueden distinguir de la NIU, salvo por la presencia de los **cuerpos de amianto**, que se observan como bastones pardo-dorados, fusiformes o arrosariados con un centro traslúcido. Están constituidos por fibras de

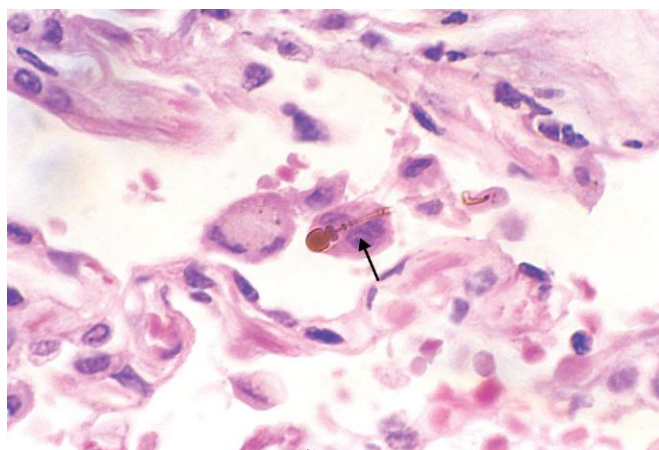


Figura 12-21 Detalle de gran aumento de un cuerpo de amianto que muestra el aspecto arrosariado típico con los extremos engrosados (flecha).

amianto revestidas por un material proteináceo que contiene hierro (fig. 12-21). Aparentemente, los cuerpos de amianto se forman cuando los macrófagos tratan de fagocitar las fibras del mismo; el hierro deriva de la ferritina de los fagocitos. En ocasiones se encuentran cuerpos de amianto en los pulmones de personas normales, pero, en general, en concentraciones muy inferiores y sin fibrosis intersticial asociada.

A diferencia de lo que sucede en la NMC y la silicosis, la asbestosis se inicia en los lóbulos inferiores debajo de la pleura, aunque, al progresar la fibrosis, se acaban afectando los lóbulos medio y superiores. La contracción del tejido fibroso distorsiona la arquitectura normal y da lugar a espacios aéreos aumentados de tamaño rodeados por una gruesa pared fibrosa. De este modo, las regiones afectadas del pulmón adoptan un patrón en panal. De forma simultánea, se desarrolla fibrosis en la pleura visceral, lo que da lugar a adherencias entre los pulmones y la pared torácica. La cicatrización puede atrapar y provocar la estenosis de las arterias y arteriolas pulmonares, causando así hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

Las **placas pleurales** son la manifestación más frecuente de la exposición al amianto y se corresponden con placas bien delimitadas de colágeno denso (fig. 12-22), que suelen contener calcio. Se desarrollan con mayor frecuencia en las superficies anterior y posterolateral de la **pleura parietal** y por encima de las cúpulas del diafragma. No contienen cuerpos de amianto y solo en raras ocasiones afectan a pacientes sin antecedentes o evidencias de exposición al amianto. En menos ocasiones la exposición a este mineral induce derrame pleural o una fibrosis pleural difusa.

Características clínicas

Los hallazgos clínicos de la asbestosis son indistinguibles de los de cualquier otra neumopatía intersticial crónica. Habitualmente, se produce disnea progresiva 10-20 años después de la exposición. La disnea suele acompañarse de tos asociada a producción de esputo. La enfermedad puede permanecer estable o progresar hasta ICC, *cor pulmonale* y muerte. Las placas pleurales suelen ser asintomáticas y en las radiografías aparecen como densidades circunscritas. *Los trabajadores expuestos al amianto desarrollan tanto carcinomas pulmonares como mesoteliomas malignos.* El riesgo de carcinoma pulmonar aumenta aproximadamente cinco veces en trabajadores del amianto; el riesgo relativo de mesotelioma, un tumor muy infrecuente (2-17 casos por cada millón de personas), es más de 1.000 veces mayor. El tabaquismo

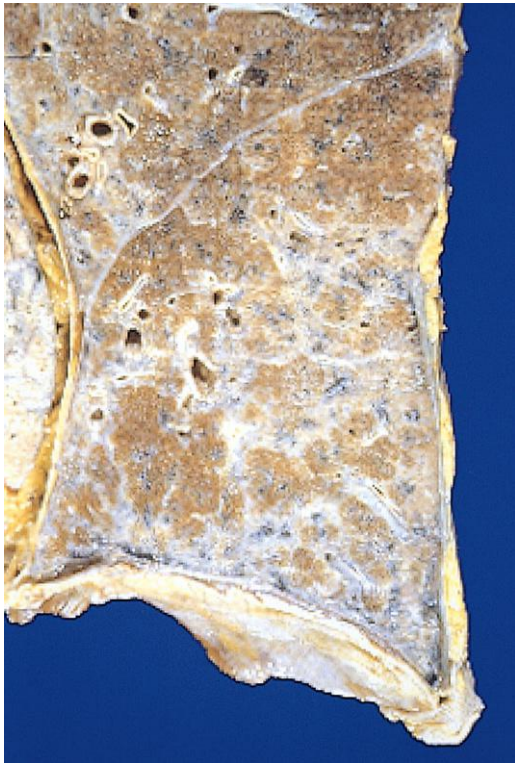


Figura 12-22 Asbestosis. Una pleura visceral muy engrosada reviste la superficie lateral y diafragmática del pulmón. Obsérvese también la fibrosis intersticial grave que afecta de forma difusa al lóbulo inferior del pulmón.

asociado aumenta mucho el riesgo de presentar carcinoma pulmonar pero no el del mesotelioma. El cáncer pulmonar o pleural asociado a la exposición al amianto tiene un pronóstico particularmente malo.

RESUMEN

Neumoconiosis

- Entre las neumoconiosis se encuentran un grupo de enfermedades fibrosantes crónicas del pulmón debidas a la exposición a partículas orgánicas e inorgánicas, la mayoría de las veces polvo mineral.
- Los macrófagos alveolares pulmonares tienen una función central en la patogenia de la lesión pulmonar al favorecer la inflamación y producir especies reactivas del oxígeno y citocinas fibrogénicas.
- La enfermedad inducida por el polvo de carbón varía desde una *antracosis asintomática*, una *neumoconiosis de los trabajadores del carbón simple* (máculas o nódulos de carbón y enfisema centrolobulillar), hasta una FMP, que se caracteriza por disfunción pulmonar progresiva, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.
- La silicosis es la neumoconiosis más frecuente a escala mundial, y la sílice cristalina (p. ej., cuarzo) es el agente responsable habitual.
- Las manifestaciones de la silicosis pueden variar desde nódulos silicóticos asintomáticos hasta FMP; los pacientes con silicosis también tienen mayor susceptibilidad a la tuberculosis. Existe controversia sobre la relación entre la exposición a la sílice y el cáncer de pulmón posterior.

- Las fibras de amianto están disponibles en dos formas: los rígidos *anfíboles* tienen una mayor capacidad fibrogénica y carcinógena que la serpentina *crisotilo*.
- La exposición al se asocia a seis enfermedades: 1) fibrosis intersticial parenquimatosa (*asbestosis*); 2) placas fibrosas localizadas o, raras veces, fibrosis pleural difusa; 3) derrames pleurales; 4) cáncer de pulmón; 5) mesotelioma pleural y peritoneal, y 6) cáncer de laringe.
- El tabaquismo aumenta el riesgo de presentar cáncer de pulmón en el contexto de exposición al amianto; además, incluso los familiares de los trabajadores expuestos a este mineral tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

Enfermedades pulmonares inducidas por fármacos y radiación

Los fármacos pueden producir diversas alteraciones, tanto agudas como crónicas, en la estructura y la función del aparato respiratorio. Por ejemplo, *bleomicina*, un antineoplásico, produce neumonitis y fibrosis pulmonar como consecuencia de la toxicidad directa del fármaco y por la estimulación del trasiego de células inflamatorias hacia los alvéolos. De forma similar, la *amiodarona*, un antiarrítmico, también se asocia a neumonitis y fibrosis. La *neumonitis por radiación* es una complicación bien conocida de la radioterapia de tumores pulmonares y otros torácicos. La *neumonitis por radiación aguda*, que suele aparecer de 1 a 6 meses después del tratamiento hasta en el 20% de los pacientes, se manifiesta por fiebre, disnea desproporcionada en relación con el volumen del pulmón irradiado, derrame pleural e infiltrados pulmonares que corresponden a la zona irradiada. Estos síntomas pueden desaparecer con tratamiento con corticosteroides o progresar hasta una *neumonitis por radiación crónica*, junto con fibrosis pulmonar.

Enfermedades granulomatosas

Sarcoidosis

Aunque la sarcoidosis se considera aquí como ejemplo de una neumopatía restrictiva, es importante recordar que se trata de una *enfermedad multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza por granulomas no caseificantes en muchos tejidos y órganos*. Otras enfermedades, como las infecciones micobacterianas y fúngicas, y la beriliosis, a veces producen también granulomas no caseificantes; por tanto, *el diagnóstico histológico de sarcoidosis es de exclusión*. Aunque la afectación multisistémica de la sarcoidosis se puede manifestar con muchos cuadros clínicos, la principal manifestación inicial, en la mayoría de los casos, es la linfadenopatía hiliar bilateral, la afectación pulmonar o ambas, visible en las radiografías de tórax. La afectación cutánea y ocular se produce en aproximadamente el 25% de los casos cada una de ellas y, en ocasiones, puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.

Epidemiología

La sarcoidosis aparece en todo el mundo, y afecta ambos sexos y a todas las razas y edades. Sin embargo, hay algunas tendencias epidemiológicas interesantes, como las siguientes:

- Hay una predilección constante por adultos menores de 40 años de edad.
- Se ha observado una elevada incidencia en poblaciones danesas y suecas, así como en afroamericanos estadounidenses

(en los que la frecuencia de afectación es 10 veces mayor que en caucásicos estadounidenses).

- La sarcoidosis es una de las pocas enfermedades pulmonares con mayor prevalencia en *no fumadores*.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Aunque aún no se conoce la etiología de la sarcoidosis, varias líneas de datos indican que es una enfermedad en la que hay un trastorno de la regulación inmunitaria en personas predispuestas genéticamente que están expuestas a algunos agentes ambientales. A continuación se resume la participación de cada una de estas influencias.

Hay varias **alteraciones inmunitarias** en la sarcoidosis que indican la aparición de una respuesta celular frente a un antígeno no identificado. El proceso está regulado por los linfocitos T cooperadores CD4+. Entre estas alteraciones se encuentran:

- Acumulación intraalveolar e intersticial de linfocitos T_H1 CD4+.
- Expansión oligoclonal de subconjuntos de linfocitos T, determinada por el análisis de la reorganización del receptor de los linfocitos T.
- Aumento de las citocinas T_H1 derivadas de los linfocitos T, como IL-2 e interferón γ (IFN- γ), que producen expansión de los linfocitos T y activación de los macrófagos, respectivamente.
- Aumento de varias citocinas en el entorno local (IL-8, TNF, proteína inflamatoria de los macrófagos I α) que favorecen el reclutamiento de más linfocitos T y monocitos, y contribuyen a la formación de los granulomas.
- Anergia a los antígenos de las pruebas cutáneas habituales como *Candida* o el derivado proteico purificado (PPD, del inglés *purified protein derivative*), que se puede deber al reclutamiento pulmonar de linfocitos T CD4+, con la consiguiente depleción periférica.
- Hiper gammaglobulinemia policlonal, que es otra manifestación de la alteración de la regulación de los linfocitos T_H.
- Las influencias genéticas en pacientes con sarcoidosis vienen indicadas por la agrupación familiar y racial de casos, así como por su asociación a algunos genotipos del antígeno leucocítico humano (HLA) (p. ej., HLA-A1 de clase I y HLA-B8).

Después de un trasplante pulmonar, la sarcoidosis recidiva en los nuevos pulmones en el 75% de los pacientes. Por último, se han propuesto varios posibles «antígenos» como agentes desencadenantes de esta enfermedad (p. ej., virus, micobacterias, *Borrelia*, polen), pero en la actualidad **no se dispone de ningún dato inequívoco que indique que la sarcoidosis está producida por un agente infeccioso**.

MORFOLOGÍA

La característica histopatológica diagnóstica de la sarcoidosis es el **granuloma epitelioido no caseificante**, independientemente del órgano afectado (fig. 12-23). Esta lesión es una acumulación bien definida y compacta de células epitelioides rodeadas por una zona externa formada, fundamentalmente, por linfocitos T CD4+. Las células epitelioides proceden de los macrófagos y se caracterizan por citoplasma eosinófilo abundante con núcleos vesiculosos. No es infrecuente ver células gigantes multinucleadas entremezcladas formadas por la fusión de macrófagos. Hay una fina capa de fibroblastos laminados periféricos al granuloma que, con el tiempo, proliferan y depositan colágeno, que sustituye a todo el granuloma por una cicatriz

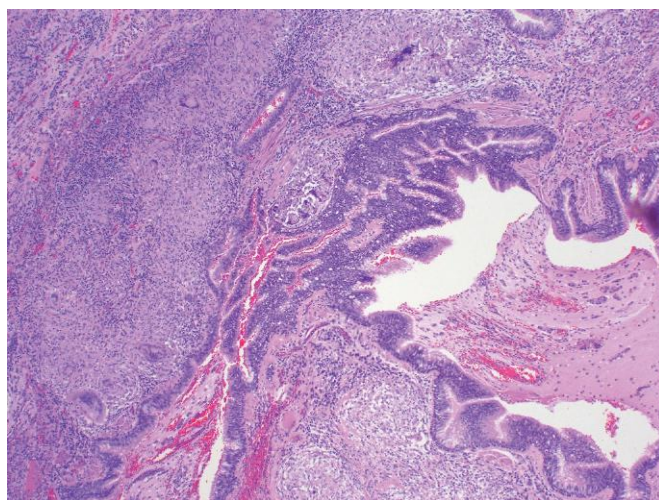


Figura 12-23 Sarcoidosis. Granulomas no caseificantes peribronquiales característicos con muchas células gigantes.

hialinizada. En los granulomas a veces se observan otras dos características microscópicas: 1) **cuerpos de Schaumann**, que son concreciones laminadas formadas por calcio y proteínas, y 2) **cuerpos asteroides**, que son inclusiones estrelladas en el interior de las células gigantes. No es necesaria su presencia para establecer el diagnóstico de sarcoidosis —también pueden aparecer en granulomas de otros orígenes—. Raras veces puede haber focos de necrosis central en los granulomas sarcoides, lo que indica un proceso infeccioso. La necrosis caseosa típica de la tuberculosis está ausente.

Los **pulmones** se afectan en alguna fase de la enfermedad en el 90% de los pacientes. Los granulomas aparecen predominantemente en el intersticio más que a los espacios aéreos, con cierta tendencia a localizarse en el tejido conjuntivo que rodea los bronquiolos y las vénulas pulmonares y en la pleura (distribución «linfangítica»). El lavado broncoalveolar (LBA) contiene abundantes linfocitos T CD4+. En el 5-15% de los pacientes los granulomas, finalmente, son sustituidos por **fibrosis intersticial difusa**, lo que produce un pulmón en panal.

Los **ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales** intratorácicos están aumentados de tamaño en el 75-90% de los pacientes, mientras que un tercio tienen inicialmente linfadenopatía periférica. Los ganglios suelen ser indolores, y tienen una textura firme y elástica. Al contrario que en la tuberculosis, los ganglios linfáticos de la sarcoidosis no están «empastados» (no están adheridos) y no se ulceran.

Se encuentran **lesiones cutáneas** en aproximadamente el 25% de los pacientes. El **eritema nudoso**, que es el dato fundamental de la sarcoidosis aguda, está formado por nódulos elevados, rojos y dolorosos en las caras anteriores de las piernas. Los granulomas sarcoides son infrecuentes en estas lesiones. Por el contrario, también pueden aparecer nódulos subcutáneos indolores y delimitados en la sarcoidosis, los cuales suelen presentar abundantes granulomas no caseificantes.

La afectación del ojo y de las glándulas lagrimales aparece en aproximadamente un quinto a la mitad de los pacientes. La afectación ocular adopta la forma de iritis o iridociclitis y puede ser unilateral o bilateral. En consecuencia, pueden aparecer opacidades corneales y glaucoma, y, con menos frecuencia, puede producirse la pérdida total de visión. También se afecta el tracto uveal posterior, con las consiguientes **coroiditis, retinitis y afectación del nervio óptico**. Estas lesiones

oculares a menudo se acompañan de inflamación de las glándulas lagrimales, con supresión de la formación de lágrimas (**síndrome seco**). Se produce **parotiditis unilateral o bilateral con aumento doloroso del tamaño de las glándulas parótidas** en menos del 10% de los pacientes con sarcoidosis; algunos llegan a presentar xerostomía (sequedad de boca). La afectación uveoparotídea combinada se denomina **síndrome de Mikulicz**.

Macroscópicamente, puede parecer que el **bazo** no está afectado, pero en unas tres cuartas partes de los casos contiene granulomas. En aproximadamente el 10% de los pacientes está aumentado de tamaño clínicamente. El **hígado** presenta lesiones granulomatosas microscópicas, habitualmente en las triadas portales, con una frecuencia aproximada igual que la del bazo, pero solo un tercio de los pacientes tienen hepatomegalia o alteraciones de la función hepática. Se ha descrito afectación sarcoide de la **médula ósea** hasta en el 40% de los pacientes, aunque raras veces produce manifestaciones graves. A veces hay hipercalcemia con hipercalciuria, que no se relacionan con destrucción ósea, sino que están producidas por aumento de la absorción de calcio secundaria a la producción de vitamina D activa por los fagocitos mononucleares de los granulomas.

Características clínicas

En muchos pacientes la enfermedad es totalmente asintomática y se descubre en las radiografías de tórax sistemáticas como una adenopatía hiliar bilateral o un hallazgo casual en la autopsia. En otros, las manifestaciones iniciales pueden ser linfadenopatía periférica, lesiones cutáneas, afectación ocular, esplenomegalia o hepatomegalia. En aproximadamente dos tercios de los casos sintomáticos gradualmente aparecen síntomas respiratorios (dificultad respiratoria, tos seca o molestia subesternal inespecífica) o síntomas y signos generales (fiebre, astenia, pérdida de peso, anorexia, sudores nocturnos). Debido a las características clínicas variables y no diagnósticas, con frecuencia se recurre a una biopsia pulmonar o de los ganglios linfáticos. *La presencia de granulomas no caseificantes es indicativa de sarcoidosis, pero se deben excluir otras causas identificables de inflamación granulomatosa.*

La sarcoidosis tiene una evolución impredecible caracterizada por cronicidad progresiva o periodos de actividad intercalados con remisiones. Estas pueden ser espontáneas o estar inducidas por el tratamiento con corticoides y con frecuencia son permanentes. En conjunto, el 65-70% de los pacientes afectados se recuperan con manifestaciones residuales mínimas o nulas. En el 20% de los casos se produce una disfunción pulmonar o el deterioro visual perma-

nentes. En el 10-15% restante de casos, la mayoría de los pacientes mueren por fibrosis pulmonar progresiva y *cor pulmonale*.

RESUMEN

Sarcoidosis

- Enfermedad multisistémica de etiología desconocida; la característica histopatológica diagnóstica es la presencia de granulomas no caseificantes en varios tejidos.
- Entre las alteraciones inmunitarias se encuentran concentraciones elevadas de linfocitos T CD4+ en el pulmón que segregan citocinas dependientes de T_H1, como IFN-γ e IL-2, a nivel local.
- Entre las manifestaciones clínicas destacan el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos, la afectación ocular (síndrome seco [ojos secos], iritis o iridociclitis), lesiones cutáneas (eritema nudoso, nódulos subcutáneos indolores) y la afectación visceral (hígado, bazo, médula). Se produce afectación pulmonar en el 90% de los casos, con formación de granulomas y fibrosis intersticial.

Neumonitis por hipersensibilidad

La neumonitis por hipersensibilidad es una neumopatía inflamatoria de mecanismo inmunitario que afecta, principalmente, a los alvéolos y, por tanto, con frecuencia se denomina *alveolitis alérgica*. La mayoría de las veces es una enfermedad ocupacional que se debe a una mayor sensibilidad a antígenos inhalados, como el heno mohoso (tabla 12-5). Al contrario que el asma bronquial, en la que *los bronquios son el objetivo de la lesión del mecanismo inmunitario, la lesión en la neumonitis por hipersensibilidad se produce en los alvéolos*. Por tanto, se manifiesta como una neumopatía predominantemente restrictiva con disminución de la capacidad de difusión, de la distensibilidad pulmonar y del volumen pulmonar total. Las exposiciones ocupacionales son variadas, aunque los síndromes comparten hallazgos clínicos y anatomopatológicos y probablemente tengan una fisiopatología muy similar.

Varios conjuntos de datos indican que la neumonitis por hipersensibilidad es una enfermedad del mecanismo inmunitario:

- Las muestras del LBA demuestran de manera constante un aumento del número de linfocitos T, tanto del fenotipo CD4+ como del CD8+.

Tabla 12-5 Algunas causas de neumonitis por hipersensibilidad

Síndrome	Exposición	Antígenos
Antígenos fúngicos y bacterianos		
Pulmón del granjero	Heno mohoso	<i>Micropolyspora faeni</i>
Bagazosis	Caña de azúcar prensada mohosa (bagazo)	Actinomicetos termófilos
Enfermedad de la corteza de arce	Corteza de arce mohosa	<i>Cryptostroma corticale</i>
Pulmón del humidificador	Humidificador de niebla fría	Actinomicetos termófilos, <i>Aureobasidium pullulans</i>
Pulmón del trabajador con malta	Cebada mohosa	<i>Aspergillus clavatus</i>
Pulmón del lavador de queso	Queso mohoso	<i>Penicillium casei</i>
Productos de insectos		
Pulmón del molinero	Grano contaminado por polvo	<i>Sitophilus granarius</i> (gorgojo)
Productos animales		
Pulmón del criador de palomas	Excrementos de paloma	Proteínas del suero de palomas en las deyecciones
Productos químicos		
Pulmón del trabajador químico	Industria química	Anhídrido trimelítico, isocianatos con productos químicos

- La mayoría de los pacientes con neumonitis por hipersensibilidad tienen anticuerpos precipitantes específicos en el suero, y se han encontrado complemento e inmunoglobulinas en la pared vascular mediante inmunofluorescencia, lo que indica una hipersensibilidad de tipo III. La presencia de granulomas no caseificantes en dos tercios de los pacientes con este trastorno es indicativa de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV.

En resumen, la neumonitis por hipersensibilidad es una respuesta de mecanismo inmunitario frente a un antígeno extrínseco que incluye reacciones de hipersensibilidad, tanto mediadas por inmunocomplejos como de tipo retardado.

MORFOLOGÍA

La histopatología de las formas aguda y crónica de neumonitis por hipersensibilidad muestra infiltrados parcheados de células mononucleares en el intersticio pulmonar, con una acentuación peribronquiolar característica. Predominan los linfocitos, aunque también hay células plasmáticas y epiteloides. En las formas agudas de la enfermedad también se pueden ver números variables de neutrófilos. Hay **granulomas no caseificantes intersticiales** en más de dos tercios de los casos, habitualmente en una localización peribronquiolar (fig. 12-24). En los casos crónicos avanzados se produce fibrosis intersticial difusa.

Características clínicas

La neumonitis por hipersensibilidad se puede manifestar como una *reacción aguda* con fiebre, tos, disnea y síntomas generales 4-8 h después de la exposición o como una *enfermedad crónica* con inicio insidioso con tos, disnea, malestar y pérdida de peso. El diagnóstico de la forma aguda de esta enfermedad suele ser evidente, debido a la relación temporal de los síntomas con la exposición al antígeno responsable. Si la exposición antigénica finaliza después de los episodios agudos de la enfermedad, se produce la resolución completa de los síntomas pulmonares en un plazo de días. La imposibilidad de retirar el antígeno responsable

del entorno produce, finalmente, una neumopatía intersticial crónica irreversible.

Eosinofilia pulmonar

Diversas entidades pulmonares clínicas y anatomopatológicas se caracterizan por infiltración por eosinófilos y activación de los mismos, esta última por la elevación de la concentración de IL-5 alveolar. Generalmente, estas diversas enfermedades son de origen inmunitario, aunque su etiología no se conoce totalmente. La eosinofilia pulmonar se divide en las categorías siguientes:

- *Neumonía eosinófila aguda con insuficiencia respiratoria*, caracterizada por inicio rápido con fiebre, disnea, hipoxia e infiltrados pulmonares difusos en la radiografía de tórax. El líquido del LBA suele contener más del 25% de eosinófilos. Hay una rápida respuesta a los corticosteroides.
- *Eosinofilia pulmonar simple* (síndrome de Loeffler), que se caracteriza por lesiones pulmonares temporales, eosinofilia sanguínea y una evolución clínica benigna. Los tabiques alveolares están engrosados por un infiltrado que contiene eosinófilos y algunas células gigantes.
- *Eosinofilia tropical*, producida por la infección por microfilarias y parásitos helmínticos.
- *Eosinofilia secundaria*, que aparece, por ejemplo, asociada a asma, alergias, fármacos y algunas formas de vasculitis.
- *Neumonía eosinófila crónica idiopática*, caracterizada por agregados de linfocitos T y eosinófilos dentro de las paredes de los tabiques y de los espacios alveolares, típicamente en la periferia de los campos pulmonares, y se acompaña de fiebre elevada, sudores nocturnos y disnea. Es un diagnóstico de exclusión, una vez que se han descartado otras causas de eosinofilia pulmonar.

Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaquismo

Se ha analizado ya la importancia del tabaquismo en la producción de la enfermedad pulmonar obstructiva (enfisema y bronquitis crónica). El tabaquismo también se asocia a neumopatías restrictivas o intersticiales. La *neumonía intersticial desquamativa* (NID) y la *bronquiolitis respiratoria* son los dos ejemplos relacionados de neumopatía intersticial asociada al tabaquismo. La característica histológica más llamativa de la NID es la acumulación de un gran número de macrófagos con abundante citoplasma que contiene un pigmento marrón pulverulento (*macrófagos del fumador*) en los espacios aéreos (fig. 12-25). Los tabiques alveolares están engrosados por un infiltrado inflamatorio escaso (habitualmente linfocitos), y la fibrosis intersticial, cuando está presente, es leve. Las pruebas de función pulmonar suelen mostrar una leve alteración restrictiva, y los pacientes con NID habitualmente tienen buen pronóstico, con una respuesta excelente al tratamiento con corticoides y el abandono del hábito tabáquico. La bronquiolitis respiratoria es una lesión histológica frecuente que se encuentra en fumadores y se caracteriza por la presencia de macrófagos intraluminales pigmentados similares a los de la NID, pero en una distribución «bronquiolar céntrica» (bronquiólos respiratorios de primer y segundo orden). También se observa fibrosis peribronquiolar leve. Al igual que en la NID, los pacientes tienen disnea y tos seca de inicio gradual, y los síntomas desaparecen al abandonar el hábito tabáquico.

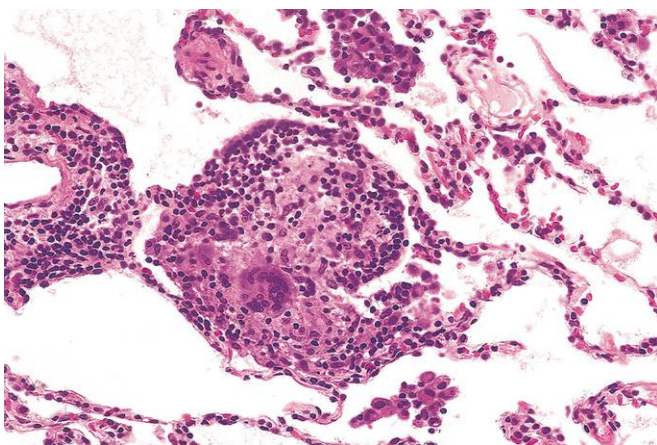


Figura 12-24 Aspecto histológico de la neumonitis por hipersensibilidad. Son típicos los granulomas intersticiales laxos y la inflamación crónica.

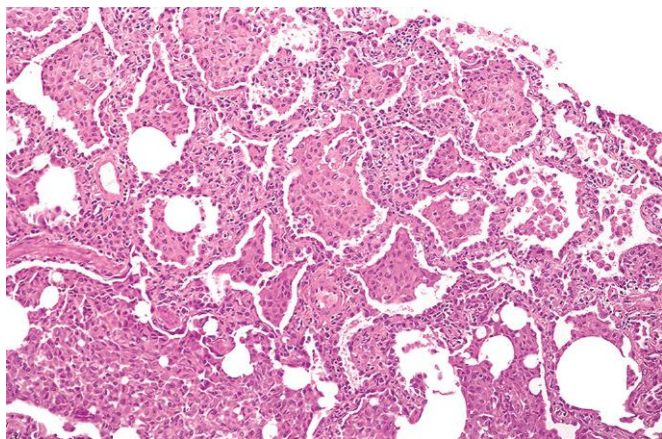


Figura 12-25 Neumonía intersticial descamativa. Detalle del pulmón con aumento medio para demostrar la acumulación de un gran número de macrófagos dentro de los espacios alveolares con un leve engrosamiento fibroso de los tabiques alveolares.

ENFERMEDADES PULMONARES DE ORIGEN VASCULAR

Embolia, hemorragia e infarto pulmonares

Los coágulos sanguíneos que ocluyen las arterias pulmonares grandes casi siempre son de origen embólico. Más del 95% de todos los émbolos pulmonares se originan en trombos de las venas profundas grandes de las extremidades inferiores, habitualmente los que se desarrollan en la vena poplítea y en las venas grandes por encima de ella. La tromboembolia causa unas 50.000 muertes al año en EE. UU. Aun cuando no sea directamente mortal, puede complicar la evolución de otras enfermedades. Se desconoce la incidencia verdadera de la embolia pulmonar no mortal. No cabe duda de que algunas embolias se producen fuera del hospital en pacientes ambulatorios, y son pequeñas y clínicamente silentes. Incluso en pacientes hospitalizados, no más de la tercera parte de los casos se diagnostican antes de la muerte. Los datos obtenidos de autopsias en relación con la incidencia de embolia pulmonar varían mucho, desde el 1% en la población hospitalizada general hasta el 30% en pacientes que mueren por quemaduras graves, traumatismos o fracturas.

Los factores que predisponen a la trombosis venosa en las piernas se han analizado en el capítulo 3, aunque se deben poner de relieve los factores siguientes: 1) reposo en cama prolongado (particularmente con inmovilización de las piernas); 2) cirugía, especialmente ortopédica, de la rodilla y de la cadera; 3) traumatismo grave (incluidas quemaduras o fracturas múltiples); 4) ICC; 5) mujeres en el período periparto o que toman anticonceptivos orales con elevado contenido en estrógenos; 6) cáncer diseminado, y 7) trastornos primarios de hipercoagulabilidad (p. ej., factor V Leiden; v. capítulo 3).

Las consecuencias fisiopatológicas de la tromboembolia pulmonar dependen, en gran medida, del tamaño del émbolo, que, a su vez, determina el tamaño de la arteria pulmonar ocluida, y de la situación cardiopulmonar del paciente. La oclusión arterial pulmonar embólica tiene dos consecuencias importantes: 1) aumento de la presión arterial pulmonar por el bloqueo del flujo y, posiblemente, por vasoespasmo producido por mecanismos neurógenos y/o liberación de mediadores (p. ej., tromboxano A_2 y serotonina), y 2) isquemia del parénquima pulmonar distal a la obstrucción. Por tanto, la obstrucción de un *vaso principal* produce un aumento súbito de la presión arterial pulmonar, una

reducción del gasto cardíaco, insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale agudo*) e incluso la muerte. La hipoxemia suele desarrollarse como resultado de múltiples mecanismos:

- *Perfusión de zonas del pulmón que están atelectásicas.* El colapso alveolar se produce en las zonas isquémicas debido a una reducción de la producción de surfactante y porque el dolor asociado a la embolia provoca un menor movimiento de la pared torácica; además, parte del flujo sanguíneo pulmonar atraviesa zonas del pulmón que normalmente están hipoventiladas.
- La disminución del gasto cardíaco da lugar a un *aumento de la diferencia entre la saturación de oxígeno arterial y venosa.*
- En algunos pacientes se puede producir un *cortocircuito de derecha a izquierda* de la sangre a través de un agujero oval permeable, presente en el 30% de las personas normales.
- Si se ocluyen *vasos de menor tamaño*, la consecuencia es menos grave y el episodio puede, incluso, ser clínicamente silente.

Se debe recordar que el pulmón es oxigenado no solo por las arterias pulmonares sino también por las bronquiales y, directamente, por el aire de los alvéolos. De hecho, la necrosis isquémica (infarto) es más la excepción que la regla y aparece en tan solo el 10% de los pacientes con tromboembolia. Únicamente se produce si hay compromiso de la función cardíaca o de la circulación bronquial, o si la región del pulmón en situación de riesgo está hipoventilada como consecuencia de una neumo-patía subyacente.

MORFOLOGÍA

Las consecuencias morfológicas de la embolia pulmonar, como se ha señalado, dependen del tamaño de la masa embólica y del estado general de la circulación. Los émbolos grandes impactan en la arteria pulmonar principal o en sus ramas más importantes o descansan sobre la bifurcación en forma de **émbolo en silla de montar** (fig. 12-26). La muerte suele sobrevenir de una forma tan súbita por hipoxia o insuficiencia aguda del lado derecho del corazón (*cor pulmonale agudo*) que no da tiempo a que se produzcan alteraciones morfológicas del pulmón. Los émbolos de menor tamaño quedan impactados en arterias pulmonares de tamaño medio y pequeño. Con una circulación y un flujo arterial bronquial adecuados, se mantiene la vitalidad del parénquima pulmonar, aunque puede producirse una la hemorragia alveolar como consecuencia de la lesión isquémica de las células endoteliales.

Cuando hay un deterioro de la situación cardiovascular, como en la ICC, se produce un **infarto**. Cuanto más periférica sea la oclusión embólica, más probable será que tenga lugar un infarto. Aproximadamente tres cuartas partes de todos los infartos afectan a los lóbulos inferiores y más de la mitad son múltiples. Normalmente, tienen forma de cuña, con la base en la superficie pleural y el vértice señalando hacia el hilio pulmonar. Los infartos pulmonares suelen ser hemorrágicos y aparecer como zonas elevadas de color rojo azulado en las primeras fases (fig. 12-27). La superficie pleural adyacente con frecuencia está revestida por un exudado fibrinoso. Cuando se puede identificar el vaso ocluido, habitualmente se encuentra cerca del vértice de la zona infartada. Los eritrocitos comienzan a lisarse en 48 h, y el infarto palidece hasta volverse, finalmente, de color rojo-marrón a medida que se produce hemosiderina. Con el tiempo comienza la sustitución fibrosa en los bordes, en forma de una zona periférica de color gris blancuzco, que termina por convertir el infarto en una cicatriz. Histológicamente, el dato fundamental de los infartos recientes es la necrosis por coagulación del parénquima pulmonar en la zona de hemorragia.

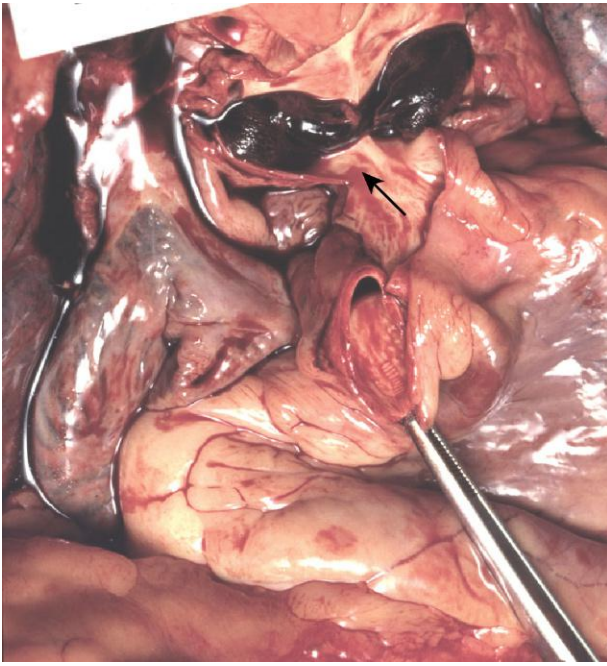


Figura 12-26 Gran émbolo en silla de montar procedente de la vena femoral que descansa sobre las arterias pulmonares principales izquierda y derecha.

(Por cortesía de la Dra. Linda Margraf, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características clínicas

A continuación, se resumen las consecuencias clínicas de la tromboembolia pulmonar:

- La mayoría de las embolias pulmonares (60-80%) son silentes clínicamente porque son pequeñas; la masa embólica se elimina rápidamente por la actividad fibrinolítica, y hasta que esto se consigue la circulación bronquial mantiene la viabilidad del parénquima pulmonar afectado.
- En el 5% de los casos se puede producir muerte súbita, insuficiencia cardíaca derecha aguda (*cor pulmonale* agudo) o colapso cardiovascular (shock) cuando se obstruye más del 60% de la vasculatura pulmonar total por un émbolo grande o múltiples émbolos pequeños simultáneos. La embolia pulmonar masiva es una de las pocas causas de muerte literalmente

instantánea, incluso antes de que la persona experimente dolor torácico o disnea.

- La obstrucción de ramas pulmonares relativamente pequeñas o medianas (10-15% de los casos) que se comportan como arterias terminales produce infarto pulmonar cuando hay algún elemento de insuficiencia circulatoria. Las personas que tienen un infarto no suelen referir disnea.
- En un subconjunto pequeño pero significativo de personas (<3%), múltiples embolias de repetición producen hipertensión pulmonar, sobrecarga crónica del hemicardio derecho (*cor pulmonale* crónico) y, con el tiempo, esclerosis vascular pulmonar con empeoramiento progresivo de la disnea.

Las embolias suelen resolverse después de la agresión inicial. Se contraen, y la actividad fibrinolítica endógena puede producir la lisis total del trombo. Sin embargo, cuando hay un factor predisponente subyacente, un émbolo inocuo pequeño puede preceder a uno más grande, y los pacientes que han tenido una embolia pulmonar tienen una probabilidad del 30% de tener un segundo episodio. El tratamiento profiláctico incluye la anticoagulación, la deambulación temprana en los pacientes en el período postoperatorio y posparto, uso de medias elásticas, compresión neumática intermitente de las pantorrillas y ejercicio isométrico de las piernas en sujetos encamados. La anticoagulación está justificada en pacientes de riesgo elevado. Los que presentan embolia pulmonar reciben tratamiento anticoagulante. Aquellos con embolia pulmonar masiva son candidatos a terapia trombolítica.

Aunque brevemente, deben mencionarse las formas no tromboticas de embolia pulmonar, entre las que se encuentran varias formas infrecuentes o potencialmente mortales, como la embolia gaseosa, la grasa y la de líquido amniótico, descritas en el capítulo 3. El abuso de drogas por vía intravenosa con frecuencia se asocia a embolia de cuerpos extraños en la microvasculatura pulmonar; la presencia de trisilicato de magnesio (talco) en la mezcla intravenosa provoca una respuesta granulomatosa en el intersticio y en las arterias pulmonares. La afectación del intersticio puede producir fibrosis, y la de las arterias, hipertensión pulmonar. Se pueden observar cristales de talco residuales dentro de los granulomas utilizando luz polarizada. Es posible que se produzca una embolia de médula ósea (presencia de elementos hematopoyéticos y grasos dentro de la circulación pulmonar) después de un traumatismo masivo y en el contexto de un infarto óseo secundario a anemia drepanocítica.

RESUMEN

Embolia pulmonar

- Casi todos los trombos grandes de las arterias pulmonares son de origen embólico y, habitualmente, se originan en las venas profundas de la pierna.
- Entre los factores de riesgo se encuentran reposo en cama prolongado, cirugía de las extremidades inferiores, traumatismo grave, ICC, uso de anticonceptivos orales (especialmente de aquellos que contienen una cantidad elevada de estrógenos), cáncer diseminado y enfermedades genéticas que producen hipercoagulabilidad.
- La inmensa mayoría (60-80%) de los émbolos son clínicamente silentes, una pequeña proporción (5%) producen *cor pulmonale* agudo, shock o muerte (típicamente «émbolos en silla de montar» grandes) y el resto provocan infarto pulmonar.
- El riesgo de recidiva es elevado.

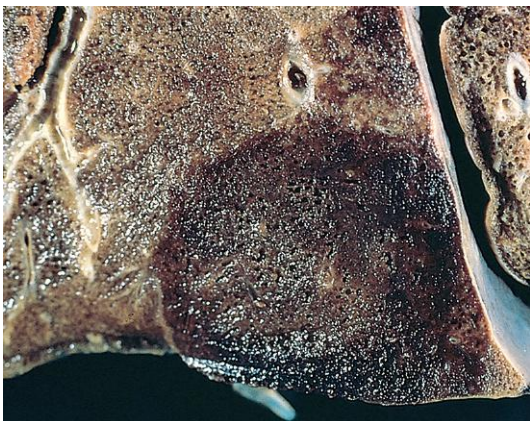


Figura 12-27 Un infarto pulmonar hemorrágico de forma aproximadamente cuneiforme, pequeño y de reciente aparición.

Hipertensión pulmonar

En condiciones normales, la circulación pulmonar es una circulación de baja resistencia, de modo que las presiones arteriales pulmonares son de solo, aproximadamente, la octava parte de las sistémicas. La hipertensión pulmonar (cuando la presión pulmonar media alcanza la cuarta parte o más del nivel sistémico) es, la mayoría de las veces, *secundaria* a una disminución del área transversal del lecho vascular pulmonar o a un aumento del flujo sanguíneo vascular pulmonar. Entre las causas de hipertensión pulmonar secundaria se encuentran:

- *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o neumopatía intersticial*, que se acompaña de destrucción del parénquima pulmonar, con la consiguiente reducción de los capilares alveolares. Esto produce un aumento de la resistencia arterial pulmonar y, de forma secundaria, una elevación de la presión arterial.
- *Embolias pulmonares de repetición*, que provocan una reducción del área transversal funcional del lecho vascular pulmonar, que, a su vez, produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar.
- *Cardiopatía previa*, como *estenosis mitral*, que aumenta la presión auricular izquierda, lo que genera presiones venosas pulmonares más elevadas y, en último término, hipertensión arterial pulmonar. Los *cortocircuitos congénitos de izquierda a derecha* son otra causa de hipertensión pulmonar secundaria.

Con poca frecuencia, hay hipertensión pulmonar aun cuando se pueden excluir todas las causas conocidas de aumento de la presión pulmonar; esto se denomina *hipertensión arterial pulmonar primaria* o *idiopática*. La inmensa mayoría de los casos son esporádicos y solo el 6% de los pacientes tienen la forma familiar con un modo de herencia autosómico dominante.

PATOGENIA

Según la opinión actual, la **disfunción de las células endoteliales pulmonares y/o del músculo liso vascular** es la posible causa subyacente a la mayor parte de las formas de hipertensión pulmonar.

- En estados de **hipertensión pulmonar secundaria**, la disfunción de las células endoteliales se produce como consecuencia del trastorno subyacente (p. ej., lesión por cizallamiento y mecánica por aumento del flujo sanguíneo en los cortocircuitos de izquierda a derecha, o lesión bioquímica producida por la fibrina en la tromboembolia de repetición). La disfunción de las células endoteliales reduce la producción de agentes vasodilatadores (p. ej., óxido nítrico, prostaciclina), a la vez que aumenta la síntesis de mediadores vasoconstrictores, como la endotelina. Además, se producen factores de crecimiento y citocinas que inducen la migración y la replicación del músculo liso vascular y la elaboración de matriz extracelular.
- En la **hipertensión pulmonar primaria**, especialmente en la infrecuente **forma familiar**, se ha puesto de manifiesto que la vía de señalización del TGF- β es un mediador fundamental de la disfunción endotelial y del músculo liso. Específicamente, se han encontrado mutaciones en la línea germinal del **receptor de la proteína morfógena del hueso de tipo 2** (BMPR2), una molécula de la superficie celular que se une a diversos ligandos de la vía del TGF- β , en el 50% de los casos familiares. El producto del gen *BMPR2* tiene efectos inhibidores sobre la proliferación; por tanto,

las mutaciones que producen pérdida de la función de este gen dan lugar a una proliferación anómala del endotelio vascular y del músculo liso pulmonar. En estos casos, las proliferaciones endoteliales suelen ser **monoclonales**, lo que reitera la base genética de su origen. Sin embargo, no todos los pacientes con mutaciones en la línea germinal de *BMPR2* presentan hipertensión pulmonar primaria, lo que indica la existencia de **genes modificadores** que probablemente afecten a la penetrancia de este fenotipo particular.

- Estudios sobre las formas esporádicas de hipertensión pulmonar primaria también han determinado la posible participación del **gen del transportador de serotonina (5-HTT)**. Específicamente, las células musculares lisas pulmonares de algunos pacientes con hipertensión pulmonar primaria muestran un aumento de la proliferación cuando se las expone a serotonina o a suero. Se ha propuesto que polimorfismos genéticos de *5-HTT* que producen una mayor expresión de la proteína transportadora en el músculo liso vascular son la causa de la proliferación.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones vasculares en todas las formas de hipertensión pulmonar (primaria y secundaria) afectan a todo el árbol arterial (fig. 12-28) y entre ellas se encuentran las siguientes: 1) en las **arterias elásticas principales**, ateromas similares a los que se ven en la aterosclerosis sistémica; 2) en las **arterias musculares de tamaño medio**, proliferación de las células miointimales y de las musculares lisas, que produce engrosamiento de la íntima y de la media con estenosis de la luz, y 3) en las **arterias de menor tamaño y arteriolas**, engrosamiento, hipertrofia de la media y reduplicación de las membranas elásticas interna y externa. En estos vasos, el grosor parietal puede superar al diámetro de la luz, que a veces está tan estenotizado que casi está obliterado. Los pacientes con una hipertensión arterial pulmonar idiopática tienen unas **lesiones plexiformes** características, en las que la proliferación endotelial forma múltiples luces dentro de las arterias pequeñas, donde se ramifican a partir de una arteria de mediano calibre.

Características clínicas

La hipertensión pulmonar secundaria puede aparecer a cualquier edad. Las características clínicas reflejan la enfermedad subyacente, habitualmente pulmonar o cardíaca, con acentuación de la insuficiencia respiratoria y sobrecarga del hemicardio derecho. Por otro lado, la hipertensión pulmonar primaria se encuentra casi siempre en personas jóvenes, con más frecuencia en mujeres, y se caracteriza por astenia, síncope (particularmente con el ejercicio), disnea con el esfuerzo y, a veces, dolor torácico. Estos pacientes, finalmente, presentan insuficiencia respiratoria grave y cianosis, y la muerte habitualmente se produce por insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale* descompensado) 2-5 años después del diagnóstico. Se puede conseguir cierta mejoría de la dificultad respiratoria con vasodilatadores y fármacos antitrombóticos, y la infusión continua de prostaciclina puede prolongar la vida (de meses a años), pero sin trasplante pulmonar el pronóstico es sombrío.

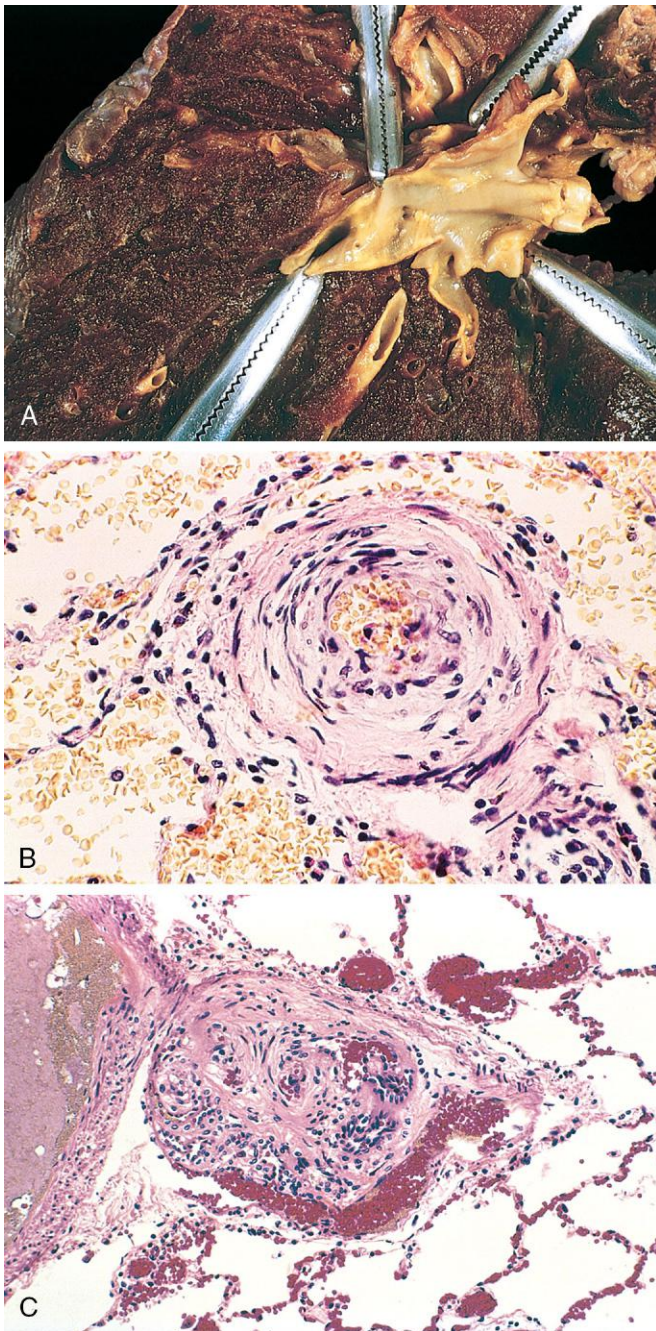


Figura 12-28 Cambios vasculares en la hipertensión pulmonar. **A.** Fotografía macroscópica de una formación de ateroma, hallazgo que habitualmente está limitado a los grandes vasos. **B.** Marcada hipertrofia de la media. **C.** Lesión plexiforme característica de la hipertensión pulmonar avanzada, que se observa en las arterias pequeñas.

Síndromes de hemorragia alveolar difusa

Aunque puede haber varias causas «secundarias» de hemorragia pulmonar (neumonía bacteriana necrosante, congestión venosa pasiva, diátesis hemorrágica), los síndromes de hemorragia alveolar difusa son un grupo de enfermedades «primarias» de mecanismo inmunitario que se manifiestan por la *triada de hemoptisis, anemia e infiltrados pulmonares difusos*.

Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture, trastorno prototípico de este grupo, es una enfermedad infrecuente pero intrigante que se caracteriza por una *glomerulonefritis proliferativa, que suele ser rápidamente progresiva* (v. capítulo 13), y una *neumonitis intersticial hemorrágica*. Las lesiones renales y pulmonares están producidas por anticuerpos dirigidos contra el dominio no colagenoso de la cadena $\alpha 3$ del colágeno de tipo IV. Estos anticuerpos se pueden detectar en el suero en más del 90% de los pacientes con síndrome de Goodpasture.

MORFOLOGÍA

Los pulmones son pesados, con áreas de consolidación de color pardo-rojizo secundarias a la **hemorragia alveolar difusa**. El estudio microscópico muestra necrosis focal de la pared alveolar asociada a hemorragias intraalveolares, engrosamiento fibroso de los tabiques e hipertrofia de los neumocitos de tipo II. Es típica la presencia de **hemosiderina**, tanto dentro de macrófagos como extracelular, indicativa de episodios previos de sangrado (fig. 12-29). El característico **patrón lineal de depósito de inmunoglobulinas** (en general, IgG, pero en ocasiones IgA o IgM) es el dato diagnóstico clave en la biopsia renal (v. capítulo 13), pero también se puede observar en los tabiques alveolares.

La plasmaféresis y el tratamiento inmunosupresor han mejorado mucho el pronóstico de esta enfermedad, que en el pasado era malo. El intercambio del plasma elimina los anticuerpos responsables, y los fármacos inmunosupresores inhiben la producción de anticuerpos. En la nefropatía grave, finalmente, es necesario el trasplante renal.

Hemosiderosis pulmonar idiopática

La hemosiderosis pulmonar idiopática es una enfermedad poco frecuente de etiología incierta que cursa con manifestaciones pulmonares y rasgos histológicos parecidos al síndrome de Goodpasture, pero no se encuentra nefropatía asociada o anticuerpos contra la membrana basal circulantes. La mayor parte de los casos afectan a niños, aunque la enfermedad se ha descrito también en adultos, cuyo pronóstico es mejor. El uso de corticosteroides e inmunosupresores ha conseguido que la supervivencia supere notablemente la del pasado, de 2,5 años; por eso se plantea una etiología mediada por inmunidad.

Vasculitis pulmonar y granulomatosis (granulomatosis de Wegener)

Más del 80% de los pacientes con una granulomatosis de Wegener (GW) desarrollan manifestaciones pulmonares o respiratorias altas en algún momento de la evolución de la enfermedad. Se describe en el capítulo 9. Aquí se resumen las características pulmonares más llamativas. Las lesiones pulmonares se caracterizan por una combinación de vasculitis («angitis») necrosante e inflamación granulomatosa necrosante parenquimatosa. Las manifestaciones de la GW pueden incluir síntomas respiratorios altos (sinusitis crónica, epistaxis, perforación nasal), y signos y síntomas pulmonares (tos, hemoptisis, dolor torácico). Se identifican antiproteinasas 3 (PR3-ANCA) casi en el 95% de los casos (v. capítulo 9).

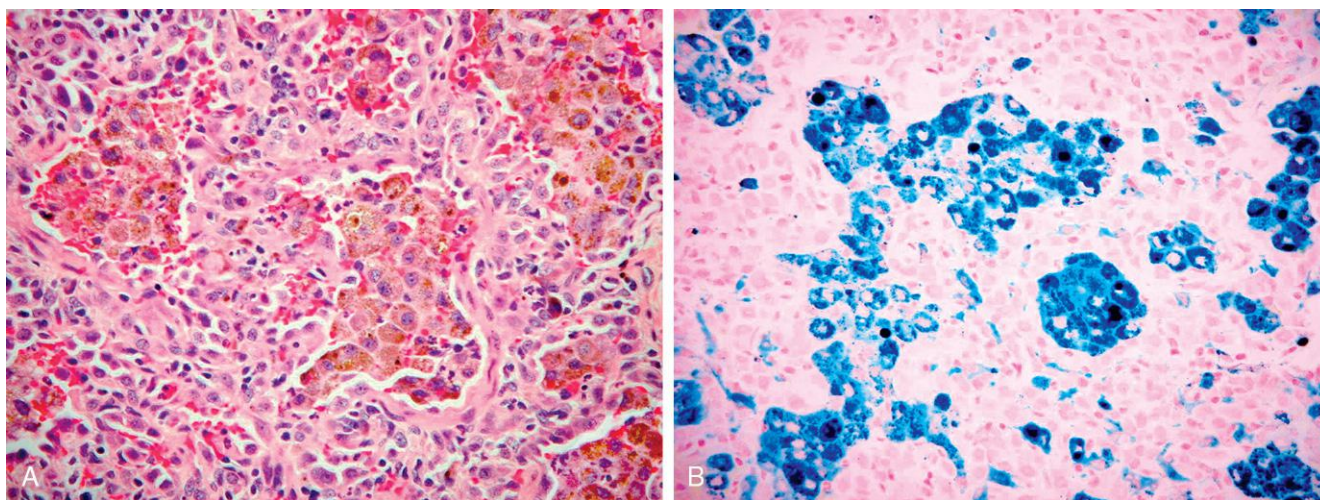


Figura 12-29 A. Muestra de biopsia pulmonar de un paciente con síndrome de hemorragia alveolar difusa en la que se aprecian un gran número de macrófagos intraalveolares cargados de hemosiderina sobre un fondo de tabiques fibrosos engrosados. **B.** El tejido se ha teñido con azul de Prusia, una tinción de hierro que pone de relieve la abundante hemosiderina intracelular.

(Tomado de la colección docente del Department of Pathology, Children's Medical Center, Dallas, Texas.)

INFECCIONES PULMONARES

Las infecciones pulmonares en forma de neumonía son responsables de una sexta parte de las muertes en EE. UU. Esto no resulta sorprendente, dado que 1) las superficies epiteliales de los pulmones se exponen de forma constante a muchos litros de aire que contienen concentraciones variables de contaminantes microbianos; 2) la flora nasofaríngea se aspira de forma habitual durante el sueño, incluso en personas sanas, y 3) otras neumo-patías frecuentes determinan que el parénquima pulmonar sea más vulnerable a los organismos virulentos. El parénquima pulmonar normal permanece estéril por la eficiencia de una serie de mecanismos defensivos inmunitarios y no inmunitarios existentes en el aparato respiratorio, que se extiende desde la nasofaringe hasta los espacios aéreos alveolares (fig. 12-30).

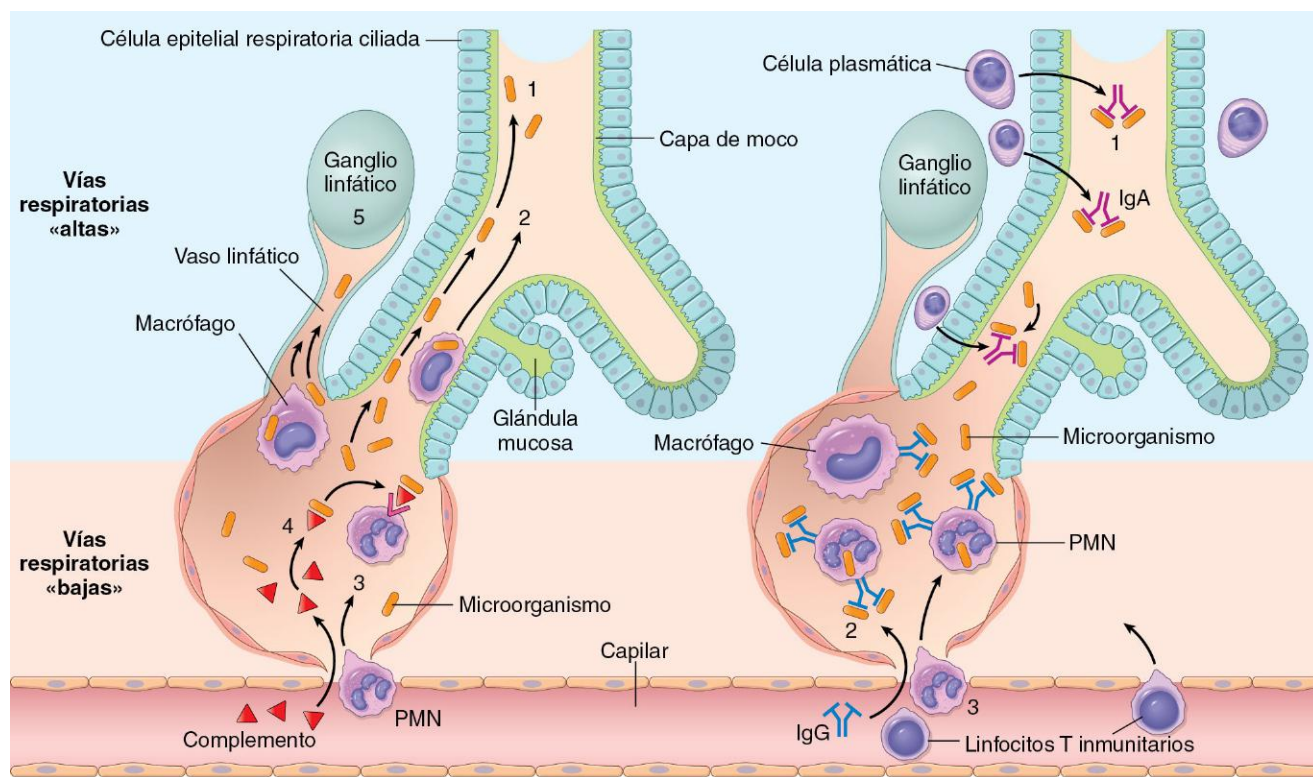
A pesar de los múltiples mecanismos defensivos, existen «agujeros en la armadura», que predisponen, incluso a las personas sanas, a las infecciones. Los defectos de la inmunidad innata (incluidos los defectos en los neutrófilos y el complemento) y la inmunodeficiencia humoral típicamente causan un incremento de la incidencia de infecciones por bacterias piógenas. Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con mutaciones de MyD88, la proteína adaptadora distal a muchos receptores de tipo Toll (sensores microbianos en la inmunidad innata) es tremendamente susceptible a las infecciones necrosantes graves por neumococo (y no por la mayor parte de las restantes infecciones). Por otro lado, los defectos de la inmunidad mediada por linfocitos T_H1 se asocian, fundamentalmente, a un aumento de las infecciones por microbios intracelulares, como micobacterias atípicas. Además de las alteraciones hereditarias, varios aspectos de la forma de vida interfieren en los mecanismos defensivos inmunitarios del huésped y facilitan las infecciones. Por ejemplo, el humo de tabaco altera la depuración mucociliar y la actividad de los macrófagos pulmonares, mientras que el alcohol no solo deprime los reflejos de la tos y epiglótico, aumentando de esta forma el riesgo de aspiración, sino que también interfiere en la movilización y la quimiotaxis de los neutrófilos.

A grandes rasgos, la neumonía se puede definir como cualquier infección del pulmón. Se puede manifestar como una enfermedad

clínica aguda y fulminante o como una entidad crónica con una evolución más prolongada. El espectro histológico de la neumonía puede variar desde un exudado alveolar fibrinopurulento en la neumonía bacteriana aguda, e infiltrados intersticiales mononucleares en las neumonías víricas y otras atípicas, hasta los granulomas y la cavitación que se observan en muchas de las neumonías crónicas. Las neumonías bacterianas agudas se pueden manifestar como uno de dos patrones anatómicos y radiográficos denominados *bronconeumonía* y *neumonía lobular*. La bronconeumonía implica una distribución parcheada de la inflamación que, generalmente, afecta a más de un lóbulo (fig. 12-31). Este patrón se debe a una infección inicial de los bronquios y bronquiólos con extensión a los alvéolos adyacentes. Por el contrario, en la neumonía lobular los espacios aéreos contiguos de parte o de todo el lóbulo están llenos de un exudado homogéneo que, en las radiografías, se visualiza como una consolidación lobular o segmentaria (v. fig. 12-31). *Streptococcus pneumoniae* es responsable de más del 90% de las neumonías lobulares. La distinción anatómica entre la neumonía lobular y la bronconeumonía puede ser difícil porque: 1) muchos gérmenes se manifiestan por cualquiera de los dos patrones de distribución, y 2) la distinción radiológica entre una bronconeumonía confluyente y una neumonía lobular no suele ser sencilla. Por tanto, es mejor clasificar las neumonías por el agente etiológico específico o, si no es posible aislar ningún patógeno, por el contexto clínico en el que se produce la infección. La clasificación de las neumonías por el contexto en el que aparecen reduce considerablemente la lista de patógenos sospechosos para administrar un tratamiento antimicrobiano empírico. Como se ilustra en la tabla 12-6, la neumonía puede aparecer en siete contextos clínicos diferentes, y los patógenos implicados son razonablemente específicos de cada categoría.

Neumonías agudas adquiridas en la comunidad

La mayoría de las neumonías agudas adquiridas en la comunidad tienen un origen bacteriano. Con no poca frecuencia, la infección se produce después de una infección vírica de las vías respiratorias altas. El inicio suele ser súbito, con fiebre elevada, escalofríos, dolor torácico pleurítico y tos productiva con



A. DEFENSAS INMUNITARIAS INNATAS

B. DEFENSAS INMUNITARIAS ADAPTATIVAS

Figura 12-30 Mecanismos de defensa pulmonares. **A.** Defensas innatas contra la infección. 1. En el pulmón normal, la eliminación de los microorganismos microbianos depende del atrapamiento en la capa de moco y de su eliminación por el elevador mucociliar. 2. La fagocitosis por los macrófagos alveolares que puede matar y degradar microorganismos y eliminarlos de los espacios aéreos al migrar hacia el elevador mucociliar. 3. La fagocitosis y muerte por los neutrófilos reclutados por los factores de los macrófagos. 4. El complemento sérico puede entrar en los alvéolos y ser activado por la vía alternativa para proporcionar la opsonina C3b que potencia la fagocitosis. 5. Los gérmenes, incluidos los que han sido ingeridos por los fagocitos, pueden llegar a los ganglios linfáticos de drenaje para iniciar las respuestas inmunitarias. **B.** Otros mecanismos actúan después del desarrollo de la inmunidad adaptativa. 1. La IgA secretada puede bloquear la unión de los microorganismos al epitelio en las vías respiratorias altas. 2. En las vías respiratorias bajas hay anticuerpos séricos (IgM, IgG) en el líquido que reviste los alvéolos. Activan el complemento con más eficiencia por la vía clásica, lo que permite obtener C3b (no se muestra). Además, la IgG provoca opsonización. 3. La acumulación de linfocitos T inmunitarios es importante para controlar las infecciones por virus y por otros microorganismos intracelulares. Ig, inmunoglobulina; PMN, células polimorfonucleares.

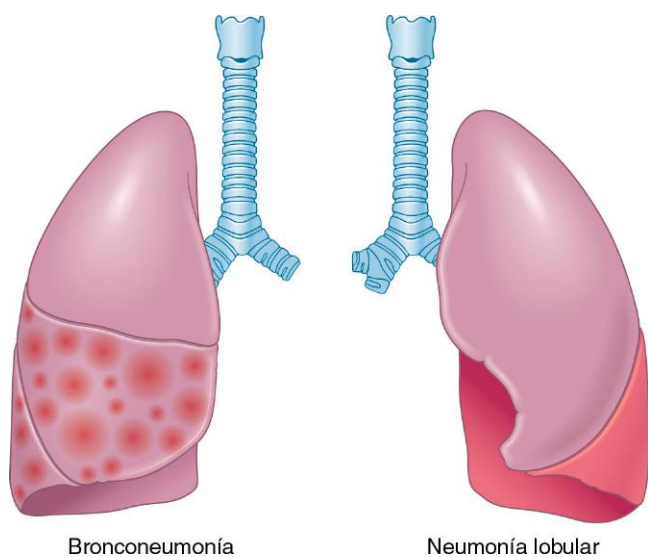


Figura 12-31 Distribución anatómica de la bronconeumonía y de la neumonía lobular.

esputo purulento; algunos pacientes pueden tener hemoptisis. *S. pneumoniae* (o neumococo) es la causa más frecuente de neumonía aguda adquirida en la comunidad; por tanto, la neumonía neumocócica se describirá como prototipo de este subgrupo.

Infecciones por *Streptococcus pneumoniae*

Las infecciones neumocócicas aparecen con una frecuencia elevada en tres grupos de pacientes: 1) los que tienen enfermedades crónicas subyacentes como ICC, EPOC o diabetes; 2) los que presentan defectos congénitos o adquiridos de las inmunoglobulinas (p. ej., síndrome de inmunodeficiencia adquirida), y 3) los que tienen disminución o ausencia de función esplénica (p. ej., enfermedad drepanocítica o después de una esplenectomía). En este último grupo, estas infecciones son más probables, porque el bazo contiene la mayor colección de fagocitos, lo que lo convierte en el principal órgano responsable de eliminar los neumococos de la sangre. El bazo es otro órgano importante para la producción de anticuerpos contra los polisacáridos, que son los principales anticuerpos protectores contra las bacterias encapsuladas.

Tabla 12-6 Síndromes de neumonía y patógenos implicados**Neumonía aguda adquirida en la comunidad***Streptococcus pneumoniae**Haemophilus influenzae**Moraxella catarrhalis**Staphylococcus aureus**Legionella pneumophila**Enterobacteriaceae* (*Klebsiella pneumoniae*) y especies de *Pseudomonas***Neumonía atípica adquirida en la comunidad***Mycoplasma pneumoniae*Especies de *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*)*Coxiella burnetii* (fiebre Q)

Virus: virus sincitial respiratorio, metaneumovirus humano, virus de la parainfluenza (niños), virus de la gripe de tipos A y B (adultos), adenovirus (reclutas militares)

Neumonía nosocomialBacilos gramnegativos de la familia de las *Enterobacteriaceae* (especies de *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*) y especies de *Pseudomonas**S. aureus* (habitualmente resistente a meticilina)**Neumonía por aspiración**Flora oral anaerobia (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*), mezclada con bacterias aerobias (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*)**Neumonía crónica***Nocardia**Actinomyces*Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis***Neumonía necrosante y absceso pulmonar**Bacterias anaerobias (muy frecuentes), con o sin infección aerobia mixta *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y neumococo de tipo 3 (infrecuente)**Neumonía en el paciente inmunodeprimido**

Citomegalovirus

*Pneumocystis jiroveci**Mycobacterium avium-intracellulare*

Aspergilosis invasiva

Candidiasis invasiva

Gérmenes bacterianos, víricos y fúngicos «habituales» (v. anteriormente)

MORFOLOGÍA

En la infección pulmonar neumocócica se puede producir cualquiera de los dos patrones de neumonía, lobular o bronconeumonía; esta última es mucho más prevalente en las edades extremas. Independientemente de la distribución de la neumonía, como las infecciones pulmonares neumocócicas habitualmente se originan por la aspiración de la flora faríngea (el 20% de los adultos tienen *S. pneumoniae* en la garganta), los lóbulos inferiores y medio derecho son los que se afectan con más frecuencia.

En la era preantibiótica, la neumonía neumocócica afectaba a lóbulos enteros o casi enteros y evolucionaba en cuatro fases: **congestión**, **hepatización roja**, **hepatización gris** y **resolución**. La antibióterapia temprana altera o detiene esta progresión típica.

Durante la primera fase, de **congestión**, el o los lóbulos afectados son pesados, rojos y húmedos; histológicamente,

se puede ver congestión vascular, con un líquido proteináceo, neutrófilos dispersos y muchas bacterias en los alvéolos. A los pocos días se produce la fase de **hepatización roja**, en la que el lóbulo pulmonar tiene una consistencia similar a la del hígado; los espacios alveolares están totalmente llenos de neutrófilos, eritrocitos y fibrina (fig. 12-32, A). En la fase siguiente, **hepatización gris**, el pulmón está seco, y es gris y firme, porque los eritrocitos se han lisado, mientras que el exudado fibrinosupurativo persiste dentro de los alvéolos (fig. 12-33; v. también fig. 12-32, B). En los casos no complicados se produce la **resolución**, a medida que los exudados del interior de los alvéolos son digeridos enzimáticamente para producir desechos granulares y líquidos que son reabsorbidos, ingeridos por los macrófagos, expectorados u organizados por fibroblastos que crecen en los mismos (fig. 12-32, C). La reacción pleural (**pleuritis** fibrinosa o fibrinopurulenta) se puede resolver de manera similar o puede experimentar organización y dejar un engrosamiento fibroso o adherencias permanentes.

En el patrón **bronconeumónico**, los focos de consolidación inflamatoria están distribuidos en parches que ocupan totalmente uno o varios lóbulos, la mayoría de las veces bilaterales y basales. Las lesiones bien desarrolladas de hasta 3-4 cm de diámetro están ligeramente elevadas y son de color gris rojizo a amarillo; en casos graves, es posible que se produzca la confluencia de estos focos, lo que confiere el aspecto de una consolidación lobular. La sustancia pulmonar que rodea inmediatamente las zonas de consolidación suele estar hiperémica y edematosa, pero las grandes zonas interpuestas generalmente son normales. La afectación pleural es menos frecuente que en la neumonía lobular. Histológicamente, la reacción está formada por un exudado supurativo focal que llena los bronquios, bronquiólos y espacios alveolares adyacentes.

Con el tratamiento adecuado, la restitución completa del pulmón es la regla para ambas formas de neumonía neumocócica, pero, en algunos casos, se pueden producir complicaciones: 1) la destrucción y la necrosis tisulares pueden dar lugar a la formación de **abscesos**; 2) es posible que se acumule material supurativo en la cavidad pleural, generando así un **empiema**; 3) la organización del exudado intraalveolar puede convertir zonas del pulmón en tejido fibroso sólido, y 4) la diseminación bacteriémica puede producir **meningitis**, **artritis** o **endocarditis infecciosa**. Las complicaciones son mucho más probables con los neumococos del serotipo 3.

El estudio del esputo teñido con la técnica de Gram es un paso importante en el diagnóstico de la neumonía aguda. La presencia de numerosos neutrófilos que contienen cocos grampositivos lanceolados es un buen dato de neumonía neumocócica, aunque se debe recordar que *S. pneumoniae* forma parte de la flora endógena y, por tanto, con este método se pueden obtener falsos resultados positivos. El aislamiento de los neumococos en los hemocultivos es más específico. Durante las fases tempranas de la enfermedad, los hemocultivos pueden ser positivos en el 20-30% de los pacientes con neumonía. Siempre que sea posible, se debe determinar la sensibilidad a los antibióticos. En el mercado, están disponibles vacunas antineumocócicas que contienen polisacáridos capsulares de los serotipos habituales de la bacteria y su eficacia demostrada obliga a utilizarlos en las personas con riesgo de infección neumocócica (v. anteriormente).

Neumonías causadas por otros patógenos importantes

Entre los otros gérmenes implicados con frecuencia en las neumonías agudas adquiridas en la comunidad se encuentran los siguientes.

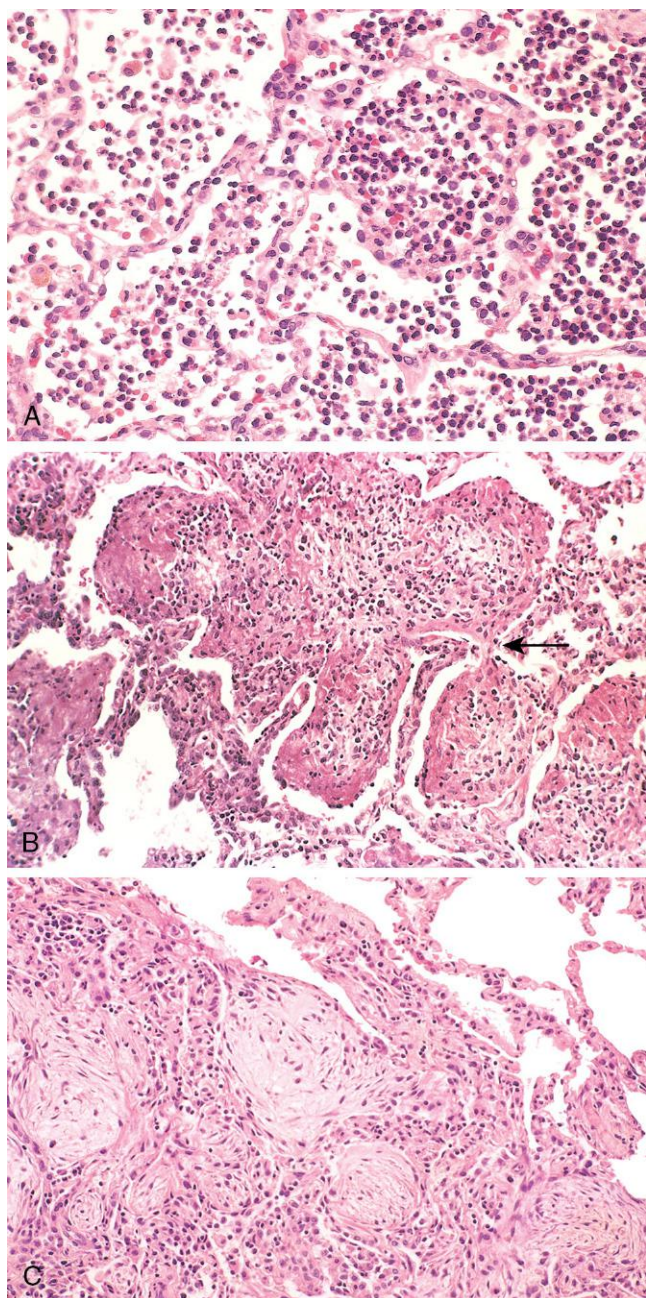


Figura 12-32 **A.** Neumonía aguda. Los capilares septales congestionados y la extensa exudación de neutrófilos hacia los alvéolos corresponden a la hepatización roja temprana. Todavía no se han formado mallas de fibrina. **B.** Organización temprana de los exudados intraalveolares, que, en algunas zonas, se ve que fluyen a través de los poros de Kohn (flecha). **C.** Neumonía organizativa avanzada, que muestra transformación de los exudados en masas fibromixoides con un rico infiltrado de macrófagos y fibroblastos.

Haemophilus influenzae

- Las formas tanto *encapsuladas* como *no encapsuladas* son causas importantes de neumonías adquiridas en la comunidad. Las primeras pueden producir una forma particularmente grave de neumonía en niños, con frecuencia después de una infección respiratoria vírica.
- Entre los adultos con riesgo de desarrollar la infección se encuentran los que tienen enfermedades pulmonares crónicas, como bronquitis crónica, fibrosis quística y bronquiectasias.

H. influenzae es la causa bacteriana más frecuente de exacerbación aguda de la EPOC.

- En el pasado, *H. influenzae* encapsulado de tipo b era una causa importante de supraglotitis y meningitis supurativa en niños, aunque la vacunación infantil contra este germen ha reducido significativamente el riesgo.

Moraxella catarrhalis

- Cada vez se reconoce más *M. catarrhalis* como causa de neumonía bacteriana, especialmente en ancianos.
- Es la segunda causa bacteriana más frecuente de exacerbación aguda de la EPOC en adultos.
- Junto con *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, *M. catarrhalis* es una de las tres causas más frecuentes de otitis media (infección del oído medio) en niños.

Staphylococcus aureus

- *S. aureus* es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en niños y adultos sanos después de enfermedades respiratorias víricas (p. ej., sarampión en niños y gripe tanto en niños como en adultos).
- La neumonía estafilocócica se asocia a una elevada incidencia de complicaciones, como absceso pulmonar y empiema.
- La neumonía estafilocócica que aparece asociada a una endocarditis estafilocócica del hemicardio derecho es una complicación grave de la *drogadicción por vía intravenosa*.
- También es una causa importante de neumonía nosocomial (v. más adelante).

Klebsiella pneumoniae

- *K. pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía por bacterias gramnegativas.
- Con frecuencia afecta a personas debilitadas y malnutridas, particularmente *alcohólicos crónicos*.
- Es característico un esputo espeso y gelatinoso, porque el germen produce un polisacárido capsular viscoso abundante, que puede ser difícil de expectorar por el paciente.



Figura 12-33 Imagen macroscópica de una neumonía lobular con hepatización gris. El lóbulo inferior tiene una consolidación uniforme.

Pseudomonas aeruginosa

- Aunque se analiza aquí con los patógenos adquiridos en la comunidad, debido a su asociación con las infecciones que se producen en la fibrosis quística, *P. aeruginosa* se observa con más frecuencia en contextos nosocomiales (v. más adelante).
- La neumonía por *Pseudomonas* también es frecuente en personas con neutropenia, habitualmente de forma secundaria a la quimioterapia, en víctimas de quemaduras extensas y en pacientes que precisan ventilación mecánica.
- *P. aeruginosa* tiende a invadir los vasos sanguíneos en el punto de infección, con la consiguiente propagación extrapulmonar; la bacteriemia por *Pseudomonas* es una enfermedad fulminante y la muerte, con frecuencia, se produce en pocos días.
- El estudio histológico muestra necrosis por coagulación del parénquima pulmonar con invasión de las paredes de los vasos sanguíneos necróticos por los gérmenes (vasculitis por *Pseudomonas*).

Legionella pneumophila

- *L. pneumophila* es el agente causal de la enfermedad de los legionarios, un epónimo de las formas epidémica y esporádica de la neumonía producida por este germen. La fiebre de Pontiac es una infección autolimitada del aparato respiratorio superior producida por *L. pneumophila*, sin síntomas neumónicos.
- *L. pneumophila* prolifera en entornos acuáticos artificiales, como torres de enfriamiento de agua y dentro de los sistemas de canalización de los suministros de agua doméstica (potable). Se cree que el modo de transmisión es la inhalación de los gérmenes en forma de aerosol o la aspiración de agua potable contaminada.
- La neumonía por *Legionella* es frecuente en personas con algunas enfermedades predisponentes, como cardiopatías, nefropatías, o enfermedades inmunitarias o hematológicas. *Los receptores de trasplantes de órganos son particularmente susceptibles.*
- La neumonía por *Legionella* puede ser bastante grave, con frecuencia precisa ingreso hospitalario y las personas inmunodeprimidas pueden tener una tasa de letalidad del 30-50%.
- El diagnóstico rápido se ve facilitado por la demostración de los antígenos de *Legionella* en la orina o por una prueba positiva de anticuerpos fluorescentes en muestras de esputo; el cultivo sigue siendo el método diagnóstico de referencia. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se pueden utilizar en las secreciones bronquiales en los casos atípicos.

Neumonías atípicas adquiridas en la comunidad

Inicialmente, el término *neumonía atípica primaria* se aplicó a una enfermedad respiratoria febril aguda caracterizada por cambios inflamatorios parcheados en los pulmones, limitados principalmente a los tabiques alveolares y al intersticio pulmonar. El término *atípica* implica cantidades moderadas de esputo, ausencia de signos clínicos de consolidación, elevación solo moderada del recuento leucocítico y ausencia de exudado alveolar. La neumonía atípica está producida por diversos gérmenes, de los que el más frecuente es *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por *Mycoplasma* son particularmente frecuentes en niños y adultos jóvenes. Aparecen de forma esporádica o como epidemias locales en comunidades cerradas (colegios, campamentos militares, prisiones). Otros agentes etiológicos son *virus*, como los de la gripe de los

tipos A y B, el virus sincitial respiratorio, el metaneumovirus humano, adenovirus, rinovirus, los virus de la rubéola y la varicela, y *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii* (fiebre Q) (v. tabla 12-6). Casi todos estos gérmenes también pueden producir una infección primaria del aparato respiratorio superior («catarro común»).

El mecanismo patógeno común es la fijación de los gérmenes al epitelio respiratorio, seguida de la necrosis de las células y de una respuesta inflamatoria. Cuando el proceso se extiende a los alvéolos, suele producirse una inflamación *intersticial*, aunque también puede observarse el desbordamiento del líquido hacia los espacios alveolares, de modo que, en las radiografías de tórax, los cambios pueden simular una neumonía bacteriana. La lesión y la denudación del epitelio respiratorio inhiben la depuración mucociliar y predisponen a las infecciones bacterianas secundarias. Las infecciones víricas del aparato respiratorio son bien conocidas por esta complicación. Las más graves del aparato respiratorio inferior aparecen con más probabilidad en lactantes, ancianos, pacientes malnutridos, alcohólicos e inmunodeprimidos. No es sorprendente que los virus y los micoplasmas estén implicados con frecuencia en brotes de infección en los hospitales.

MORFOLOGÍA

Independientemente de la causa, los patrones morfológicos en la neumonía atípica son similares. El proceso puede ser parcheado o afectar a lóbulos enteros de forma bilateral o unilateral. Macroscópicamente, las zonas afectadas son de color rojo azulado, y están congestionadas y subcrepitantes. Histológicamente, la **reacción inflamatoria está limitada en gran medida dentro de las paredes de los alvéolos** (fig. 12-34). Los tabiques están ensanchados y edematosos; habitualmente, contienen un infiltrado inflamatorio mononuclear de linfocitos, histiocitos y algunas células plasmáticas. Al contrario de lo que se observa en las neumonías bacterianas, en las atípicas los espacios alveolares están llamativamente libres de exudado celular. Sin embargo, en los casos graves se puede producir una lesión alveolar difusa totalmente desarrollada con membranas hialinas. En casos menos graves y no complicados, la remisión de la enfermedad se sigue de la reconstitución de la arquitectura original. Como cabría esperar, la infección bacteriana superpuesta produce un cuadro histológico mixto.

Características clínicas

La evolución clínica de la neumonía atípica primaria es muy variada. Puede estar enmascarada por una infección grave del aparato respiratorio superior o «catarro de pecho» que no se llega a diagnosticar o puede manifestarse como una infección fulminante y potencialmente mortal en pacientes inmunodeprimidos. Habitualmente, el inicio es el de una enfermedad febril aguda inespecífica caracterizada por fiebre, cefalea y malestar y, posteriormente, tos con esputo mínimo. Como el edema y la exudación están en una posición estratégica para producir un bloqueo capilar alveolar, puede existir una *dificultad respiratoria aparentemente desproporcionada respecto a los hallazgos físicos y radiográficos*. Puede ser difícil identificar el germen causal. Se dispone de análisis para los antígenos de *Mycoplasma* y estudio de la RCP para el ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Mycoplasma*. En la práctica, los pacientes con

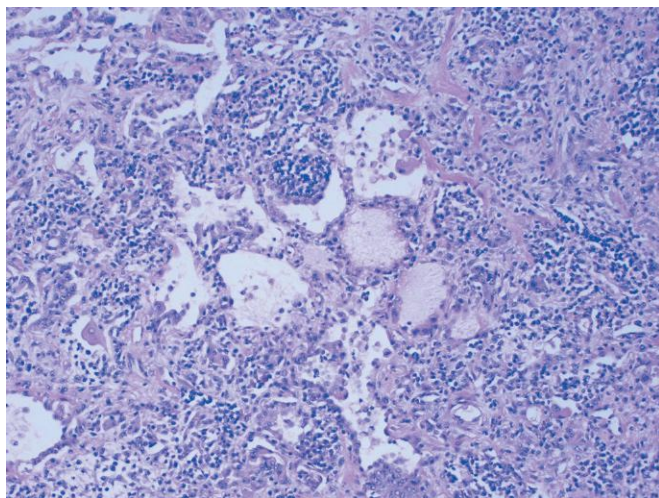


Figura 12-34 Neumonía vírica. Las paredes alveolares engrosadas están infiltradas por linfocitos y células plasmáticas, que se extienden hacia los espacios alveolares. Obsérvese el edema alveolar focal en el centro y la fibrosis inicial en la parte superior derecha.

neumonía adquirida en la comunidad en los que parece poco probable una etiología bacteriana reciben tratamiento con un antibiótico macrólido eficaz frente a *Mycoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*, porque estos son los patógenos tratables más frecuentes.

Infecciones gripales

Tal vez ningún otro trastorno transmisible produce tantos problemas públicos en el mundo desarrollado como la amenaza de una epidemia de gripe. El virus de la gripe es un virus de ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena, cubierto por una nucleoproteína que determina el tipo de virus — A, B o C—. La superficie esférica del virus es una bicapa lipídica que contiene la hemaglutinina y la neuraminidasa víricas, que determinan el subtipo (p. ej., H1N1, H3N2, etc.). Los anticuerpos del paciente frente a la hemaglutinina y la neuraminidasa impiden y atenúan, respectivamente, la infección por el virus gripal en el futuro. Los virus del tipo A infectan al ser humano, y a cerdos, caballos y aves, y son la principal causa de infecciones gripales pandémicas y epidémicas. Las epidemias de gripe se producen por mutaciones de los antígenos de la hemaglutinina y la neuraminidasa, que permiten que el virus escape a la mayoría de los anticuerpos del paciente (*deriva antigénica*). Las pandemias, que duran más y son más generalizadas que las epidemias, pueden producirse cuando tanto la hemaglutinina como la neuraminidasa son sustituidas por la recombinación de los segmentos de ARN con los de virus de animales, lo que hace que todos las especies animales sean susceptibles al nuevo virus gripal (*cambio antigénico*). Las vacunas antigripales disponibles en el mercado proporcionan una protección razonable contra la enfermedad, especialmente en lactantes y ancianos vulnerables. Un subtipo particular de gripe aviar —«gripe de los pájaros», causada por la cepa H5N1— ha producido brotes masivos en aves domésticas de zonas del sudeste asiático en los últimos años; esta cepa es particularmente peligrosa porque tiene la capacidad de «saltar» al ser humano y, por tanto, producir una pandemia de gripe a escala mundial sin precedentes.

Virus de la gripe de tipo A/H1N1

En marzo de 2009 se identificó un nuevo virus de la gripe de tipo A derivado de los cerdos, la cepa H1N1, que se extendió

por EE. UU. y a escala mundial, ocasionando una pandemia que afectó a más de medio millón de pacientes y causó más de 6.200 muertes hasta noviembre de 2009.

La mayor parte de los pacientes tienen una enfermedad autolimitada y la replicación vírica se limita a la faringe y al árbol traqueobronquial. En casos graves, se produce neumonía. En los que resultan mortales se identifican comorbilidades, como obesidad, cardiopatía y EPOC. A diferencia de la gripe estacional, en la que el máximo riesgo de muerte afecta a los pacientes más ancianos, la pandemia de H1N1 solo produjo la muerte a unos pocos pacientes por encima de los 60 años, lo que sugiere que exposiciones previas determinaron inmunidad. Los hallazgos patológicos en la autopsia incluyeron una traqueobronquitis aguda, bronquiolitis, daño alveolar difuso, trombosis pulmonar y hemorragia alveolar. Además, aproximadamente la mitad de los afectados desarrollaron una sobreinfección bacteriana.

RESUMEN

Neumonías agudas

- *S. pneumoniae* (neumococo) es la causa más frecuente de neumonía aguda adquirida en la comunidad, y la distribución de la inflamación habitualmente es lobular.
- Morfológicamente, las neumonías lobulares evolucionan en cuatro fases: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución.
- Entre otras causas frecuentes de neumonía aguda en la comunidad se encuentran *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (ambos se asocian a exacerbaciones agudas de la EPOC), *S. aureus* (normalmente secundario a infecciones respiratorias víricas), *K. pneumoniae* (observado en alcohólicos crónicos), *P. aeruginosa* (en pacientes que presentan fibrosis quística, quemaduras y neutropenia), y *L. pneumophila* (particularmente en pacientes sometidos a trasplantes de órganos).
- Al contrario que las formas agudas, las *neumonías atípicas* se caracterizan por dificultad respiratoria desproporcionada en relación con los signos clínicos y radiológicos, y por una inflamación limitada, predominantemente, a los tabiques alveolares, con alvéolos generalmente despejados.
- Entre las causas más frecuentes de neumonías atípicas se encuentran las producidas por *M. pneumoniae*, virus (incluido el virus de la gripe de tipos A y B), el metaneomovirus humano, *C. pneumoniae* y *C. burnetti* (fiebre Q).

Neumonías adquiridas en el hospital

Las neumonías nosocomiales, o adquiridas en el hospital, se definen como las infecciones pulmonares adquiridas durante el transcurso de un ingreso hospitalario. El fantasma de la neumonía nosocomial impone una inmensa carga a los crecientes costes de la atención sanitaria, además del efecto adverso esperado sobre la evolución de la enfermedad. Las infecciones nosocomiales son frecuentes en pacientes hospitalizados con enfermedades subyacentes graves, inmunodepresión o tratamiento antibiótico prolongado. Los pacientes sometidos a ventilación mecánica representan un grupo de un riesgo particularmente elevado, y las infecciones adquiridas en este contexto reciben la denominación diferenciada de *neumonía asociada al ventilador*. Los bacilos

gramnegativos (*Enterobacteriaceae* y especies de *Pseudomonas*) y *S. aureus* son los aislados más frecuentes; al contrario que en las neumonías adquiridas en la comunidad, *S. pneumoniae* no es un patógeno importante en las infecciones nosocomiales.

Neumonía por aspiración

La neumonía por aspiración aparece en pacientes muy debilitados o en los que aspiran el contenido gástrico mientras están inconscientes (p. ej., después de un accidente cerebrovascular) o durante vómitos repetidos. Estos pacientes tienen reflejos nauseosos y deglutorios anómalos que facilitan la aspiración. La neumonía resultante es en parte química, debida a los efectos muy irritantes del ácido gástrico, y en parte bacteriana. Aunque habitualmente se supone que predominan las bacterias anaerobias, estudios recientes implican a los aerobios con más frecuencia que a los anaerobios (v. tabla 12-6). Este tipo de neumonía a menudo es necrosante, tiene una evolución clínica fulminante y es una causa frecuente de muerte en personas predispuestas a la aspiración. En los que sobreviven, la formación de un absceso es una complicación habitual. Por el contrario, muchos pacientes presentan microaspiraciones, sobre todo cuando existe un reflujo gastroesofágico, y esto puede exacerbar otras neumopatías, aunque no se asocia a neumonía.

Absceso pulmonar

El *absceso pulmonar* se refiere a una zona localizada de necrosis supurativa dentro del parénquima pulmonar, que da lugar a la formación de una o más cavidades grandes. El término *neumonía necrosante* se ha utilizado para un proceso similar que produce múltiples cavitaciones pequeñas; la neumonía necrosante con frecuencia coexiste o evoluciona hacia un absceso pulmonar, por lo que la distinción es algo arbitrario. El germen causal puede introducirse en el pulmón por cualquiera de los mecanismos siguientes:

- *Aspiración de material infeccioso* a partir de dientes cariados, senos o amígdalas infectados, particularmente probable durante la cirugía oral, la anestesia, el coma y la intoxicación alcohólica, y en pacientes debilitados con depresión del reflejo de la tos
- *Aspiración del contenido gástrico*, habitualmente acompañada por gérmenes infecciosos procedentes de la orofaringe
- *Como complicación de las neumonías bacterianas necrosantes*, particularmente las producidas por *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *K. pneumoniae*, especies de *Pseudomonas* y, raramente, neumococos de tipo 3. Las infecciones micóticas y las bronquiectasias también pueden producir abscesos pulmonares.
- *Obstrucción bronquial*, particularmente por un carcinoma broncogénico que obstruye un bronquio o un bronquiólo. La alteración del drenaje, la atelectasia distal y la aspiración de sangre y de fragmentos tumorales contribuyen a la aparición de los abscesos. También se puede formar un absceso dentro de una porción necrótica excavada de un tumor.
- *Embolia séptica*, por tromboflebitis séptica o endocarditis infecciosa del lado derecho del corazón
- Además, los abscesos pulmonares se pueden deber a la *diseminación hematogénica de las bacterias* en las infecciones piógenas diseminadas. Esto ocurre, sobre todo, en la bacteriemia estafilocócica, y con frecuencia se producen abscesos pulmonares múltiples.

Las bacterias anaerobias están presentes en casi todos los abscesos pulmonares, a veces en cantidades extremadamente elevadas, y

son los aislados exclusivos en uno a dos tercios de los casos. Los anaerobios observados con más frecuencia son comensales que normalmente se encuentran en la cavidad oral, principalmente especies de *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* y estreptococos microaerófilos.

MORFOLOGÍA

El diámetro de los abscesos varía desde algunos milímetros a grandes cavidades de 5-6 cm. La localización y el número de los abscesos dependen de su modo de aparición. Los abscesos pulmonares debidos a la aspiración de material infeccioso son mucho **más frecuentes en el lado derecho** (vías respiratorias más verticales) que en el izquierdo y la mayoría son únicos. En el lado derecho, tienden a aparecer en el segmento posterior del lóbulo superior y en los segmentos apicales del lóbulo inferior, porque estas localizaciones reflejan el posible trayecto del material aspirado cuando el paciente está en decúbito. Los abscesos que aparecen durante el transcurso de una neumonía o de bronquiectasias con frecuencia son múltiples, basales y dispersos de forma difusa. Las embolias sépticas y los abscesos que se originan por diseminación hematogénica suelen ser múltiples y pueden afectar a cualquier región de los pulmones.

A medida que el foco de la supuración aumenta de tamaño, casi inevitablemente se rompe hacia las vías respiratorias. Así, el exudado se puede drenar parcialmente, lo que produce un nivel hidroaéreo en el estudio radiográfico. Ocasionalmente, los abscesos se rompen hacia la cavidad pleural y producen fistulas broncopleurales, cuya consecuencia es el **neumotórax** o el **empiema**. La embolización del material séptico hasta el encéfalo causa otras complicaciones, que dan lugar a meningitis o absceso cerebral. Histológicamente, como se podría esperar en cualquier absceso, hay supuración rodeada por cantidades variables de cicatrización fibrosa e infiltrado mononuclear (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos), en función de la cronicidad de la lesión.

Características clínicas

Las manifestaciones de un absceso pulmonar son muy similares a las de las bronquiectasias y entre ellas se encuentra una tos prominente, que habitualmente permite expulsar cantidades abundantes de esputo maloliente, purulento o sanguinolento; en ocasiones se produce hemoptisis. Es frecuente la fiebre en picos y el malestar. Asimismo, pueden aparecer acropaquias, pérdida de peso y anemia. Los abscesos infecciosos se producen en el 10-15% de los pacientes con carcinoma broncogénico; así, cuando se sospecha un acceso pulmonar en un anciano, se debe considerar un carcinoma subyacente. En los casos crónicos se puede producir amiloidosis secundaria (v. capítulo 4). El tratamiento incluye antibióticos y, cuando sea necesario, drenaje quirúrgico. En conjunto, la tasa de mortalidad se aproxima al 10%.

Neumonías crónicas

La neumonía crónica es, la mayoría de las veces, una lesión localizada en un paciente inmunocompetente, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales. Típicamente, hay inflamación granulomatosa, que se puede deber a bacterias (p. ej., *M. tuberculosis*) u hongos. En los pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen enfermedades debilitantes, reciben fármacos

inmunosupresores, o tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (v. más adelante), habitualmente hay diseminación sistémica del germen causal, acompañada de enfermedad generalizada. La tuberculosis es, con mucho, la entidad más importante del espectro de las neumonías crónicas, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la tuberculosis produce el 6% de todas las muertes en todo el mundo, lo que hace que sea la causa más frecuente de muerte debida a un único agente infeccioso.

Tuberculosis

La tuberculosis es una enfermedad granulomatosa crónica transmisible producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Habitualmente afecta a los pulmones, aunque puede afectar a cualquier órgano o tejido del cuerpo, y los centros de los granulomas tuberculosos suelen experimentar *necrosis caseosa*.

Epidemiología

En las personas sin recursos médicos ni económicos de todo el mundo, la tuberculosis sigue siendo una causa importante de muerte. Se estima que 1.700 millones de personas están infectadas en todo el mundo, y que cada año hay de 8 a 10 millones de casos nuevos y 3 millones de muertes. En el mundo occidental, las muertes por tuberculosis alcanzaron su cifra máxima en 1800 y disminuyeron constantemente durante los siglos XIX y XX. Sin embargo, en 1984, la reducción del número de nuevos casos se interrumpió bruscamente, cambio debido a la incidencia creciente de tuberculosis en personas infectadas por el VIH. Como consecuencia de una vigilancia intensiva de la salud pública y de la profilaxis de la tuberculosis en personas inmunodeprimidas, la incidencia de tuberculosis en pacientes nacidos en EE. UU. ha disminuido desde 1992. Actualmente, se estima que en EE. UU. cada año aparecen unos 25.000 casos nuevos de tuberculosis activa y cerca del 40% de ellos corresponden a inmigrantes de países en los que la tuberculosis es muy prevalente.

La tuberculosis florece dondequiera que haya pobreza, hacinamiento y enfermedades debilitantes crónicas; también los ancianos, con sus defensas debilitadas, son vulnerables. En EE. UU., la tuberculosis es una enfermedad de personas de edad avanzada, pobres que viven en un medio urbano, pacientes con sida y personas de comunidades minoritarias. Los afroamericanos, los nativos americanos, los inuit (de Alaska), los hispanos y los inmigrantes del sudeste asiático tienen mayores tasas de ataque que otros segmentos de la población. *Algunas enfermedades también aumentan el riesgo*: diabetes mellitus, linfoma de Hodgkin, neumopatías crónicas (particularmente silicosis), insuficiencia renal crónica, malnutrición, alcoholismo e inmunodepresión. En áreas del mundo en las que la infección por el VIH es prevalente, se ha convertido en el factor de riesgo único más importante para la aparición de tuberculosis.

Es importante diferenciar *infección* de *enfermedad*. La infección implica la diseminación de un foco con gérmenes, que pueden o no producir una lesión tisular clínicamente significativa (es decir, enfermedad). Aunque pueden estar implicadas otras vías, la mayoría de las infecciones se adquiere por transmisión directa de persona a persona de gotitas de gérmenes transmitidos por el aire desde un caso activo hasta un huésped susceptible. En la mayoría de las personas aparece un foco asintomático de infección pulmonar autolimitado, aunque, en ocasiones, la tuberculosis primaria puede producir fiebre y derrame pleural. Generalmente, el único dato de infección, cuando queda alguno, es un pequeño nódulo fibrocálcico que señala la zona de la infección. Los gérmenes viables pueden permanecer latentes en estos focos durante décadas y posiblemente durante toda la vida del paciente. Estos pacientes

están infectados pero no tienen enfermedad activa y, por tanto, no pueden transmitir gérmenes a otras personas. Sin embargo, cuando sus defensas están atenuadas, la infección se puede reactivar para producir una enfermedad transmisible y potencialmente mortal.

La infección por *M. tuberculosis* habitualmente lleva a la aparición de hipersensibilidad retardada, que se puede detectar mediante la prueba de la tuberculina (de Mantoux). Aproximadamente 2-4 semanas después del inicio de la infección, la inyección intracutánea de 0,1 ml de PPD induce una induración visible y palpable (de al menos 5 mm de diámetro) que alcanza su máximo en 48-72 h. A veces es necesario más PPD para provocar la reacción, y, lamentablemente, en algunos pacientes que responden, la dosis estándar puede producir una gran lesión necrosante. *Un resultado positivo de la prueba cutánea de la tuberculina* significa que hay hipersensibilidad mediada por células frente a los antígenos tuberculosos. No diferencia entre infección y enfermedad. Está bien reconocido que *se pueden producir falsas reacciones negativas (o anergia en la prueba cutánea) por algunas infecciones víricas, sarcoidosis, malnutrición, linfoma de Hodgkin, inmunodepresión y (de forma notable) una enfermedad tuberculosa activa muy intensa*. Las reacciones falsamente positivas también se pueden deber a infección por micobacterias atípicas.

Aproximadamente, el 80% de la población de algunos países asiáticos y africanos es positiva a la tuberculina. Por el contrario, en 1980, el 5-10% de la población estadounidense reaccionó positivamente a la tuberculina, lo que indica la marcada diferencia en las tasas de exposición al bacilo tuberculoso. En general, el 3-4% de las personas no expuestas previamente adquieren tuberculosis activa durante el primer año después de la «conversión de la tuberculina» y no más del 15% lo hacen posteriormente. *Así, solo una pequeña proporción de las personas que contraen la infección desarrollan la enfermedad activa*.

Etiología

Las micobacterias son bacilos delgados ácido-alcohol-resistentes (es decir, tienen un alto contenido de lípidos complejos que se unen fácilmente a la tinción de Ziehl-Neelsen [carbolfucsina] y, posteriormente, resisten tenazmente a la decoloración). *M. tuberculosis hominis* es responsable de la mayoría de los casos de tuberculosis; el reservorio de infección suele encontrarse en personas que presentan una enfermedad pulmonar activa. La transmisión habitualmente es directa, por inhalación de gérmenes transmitidos por el aire a través de aerosoles y generados por la expectoración o por la exposición a las secreciones contaminadas de personas infectadas. La tuberculosis orofaríngea e intestinal contraída por beber leche contaminada por *M. bovis* es infrecuente en los países desarrollados, aunque todavía perdura en países con vacas lecheras tuberculosas y donde no se pasteuriza la leche. Otras micobacterias, particularmente el complejo *M. avium*, son mucho menos virulentas que *M. tuberculosis* y raras veces producen enfermedad en personas inmunocompetentes. Sin embargo, estas cepas causan la enfermedad en el 10-30% de los pacientes con sida.

PATOGENIA

La patogenia de la tuberculosis en la persona **inmunocompetente no expuesta** previamente se centra en la aparición de una inmunidad dirigida que es mediada por células y que confiere **resistencia** al germen, lo que determina el desarrollo de **hipersensibilidad tisular** frente a los antígenos tuberculosos. Las características anatomopatológicas de la tuberculosis, como los granulomas caseificantes y la cavitación,

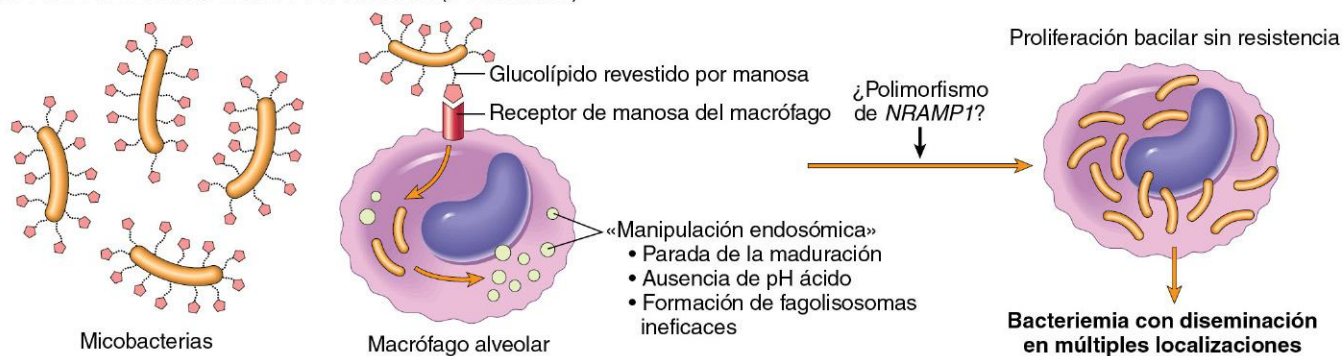
son la consecuencia de la hipersensibilidad tisular destructiva que forma parte de la respuesta inmunitaria del paciente. Como las células efectoras para ambos procesos son las mismas, la hipersensibilidad tisular también señala la adquisición de inmunidad frente al germen. La secuencia de los acontecimientos desde la inhalación del inóculo infeccioso hasta la contención del foco primario se ilustra en la figura 12-35, A y B, y se resume a continuación:

- Cuando una cepa virulenta de una micobacteria consigue acceder a los endosomas de los macrófagos (proceso mediado por varios receptores de los macrófagos, incluido el receptor de manosa del macrófago y los receptores para el complemento, que reconocen varios componentes de las paredes de las micobacterias), los gérmenes son capaces de inhibir las respuestas microbicidas normales porque impiden que los lisosomas se fusionen con la vacuola fagocítica. Esta falta de formación del fagolisosoma permite que las micobacterias proliferen sin control. Por tanto, la fase más precoz de la tuberculosis primaria (durante las primeras 3 semanas) en los pacientes no sensibilizados se caracteriza por la proliferación bacilar dentro de los macrófagos alveolares pulmonares y los espacios aéreos, con las consiguientes bacteriemia y diseminación a múltiples zonas. **A pesar de la bacteriemia, la mayor parte de los pacientes en**

este estadio están asintomáticos o presentan un cuadro pseudogripal leve.

- La constitución genética del paciente puede influir sobre la evolución de la enfermedad. En algunas personas con polimorfismos del gen de la proteína **NRAMP1** (del inglés **natural resistance-associated macrophage protein 1**, «proteína 1 de los macrófagos asociada a resistencia natural»), la enfermedad puede progresar desde este punto sin desarrollo de una respuesta inmunitaria eficaz. La NRAMP1 es una proteína transportadora de iones transmembranosos presente en los endosomas y lisosomas, y que, según se cree, contribuye a la destrucción de los microbios.
- El desarrollo de **inmunidad mediada por células** se produce en torno a las 3 semanas de la exposición. Los antígenos de la micobacteria procesados alcanzan los ganglios linfáticos de drenaje y se presentan a los linfocitos T CD4 por las células dendríticas y los macrófagos. Bajo la influencia de la IL-12 secretada por los macrófagos, se generan linfocitos T CD4+ del subgrupo T_H1, capaces de secretar IFN-γ.
- **El IFN-γ liberado por los linfocitos T CD4+ del subgrupo T_H1 es clave para la activación de los macrófagos.** A su vez, los macrófagos activados liberan una serie de mediadores y regulan al alza la expresión de genes con importantes efectos distales, como: 1) TNF,

A. TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA (0-3 semanas)



B. TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA (>3 semanas)

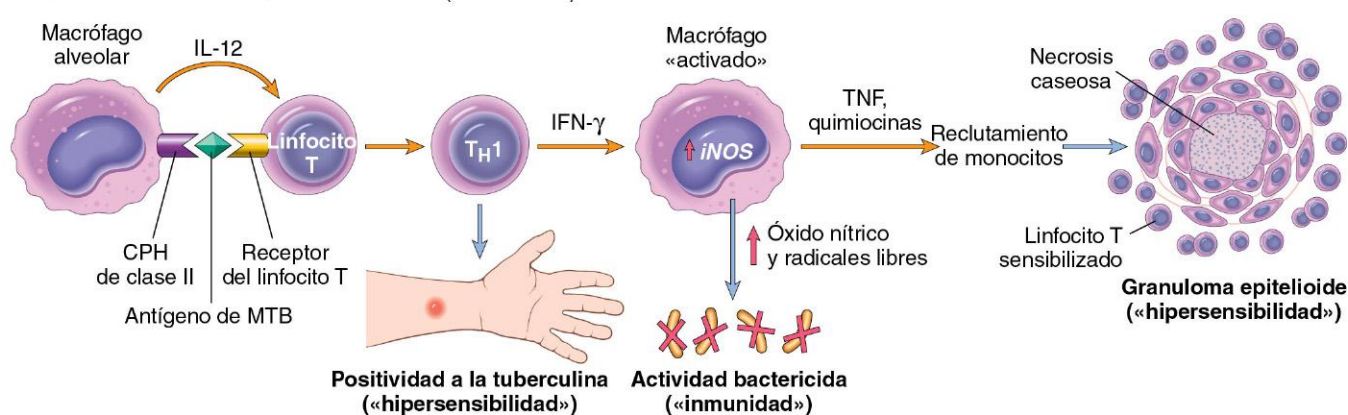


Figura 12-35 Secuencia de los acontecimientos en la tuberculosis primaria, que comienza con la inhalación de cepas virulentas de *Mycobacterium* y termina con el desarrollo de inmunidad e hipersensibilidad retardada frente al germen. **A.** Acontecimientos de las primeras 3 semanas después de la exposición. **B.** Acontecimientos posteriores. El desarrollo de resistencia al germen se acompaña de la aparición de una prueba cutánea de la tuberculina positiva. Las células y las bacterias no se han dibujado a escala. CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN-γ, interferón γ; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NRAMP1, gen que codifica la proteína macrófaga asociada a la resistencia natural 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

que es responsable del reclutamiento de los monocitos, células que, posteriormente, se activan y diferencian para dar origen a los «histiocitos epitelioides» típicos de la respuesta granulomatosa; 2) expresión del gen de la **óxido nítrico sintasa inducible (iNOS)**, que aumenta las concentraciones de **óxido nítrico** en el foco de infección con una excelente actividad antibacteriana, y 3) generación de especies reactivas del oxígeno, que pueden tener actividad antibacteriana. Se debe recordar que el óxido nítrico es un potente agente oxidante, que genera intermediarios del nitrógeno reactivos y otros radicales libres, responsables de la destrucción oxidativa de varios elementos de las micobacterias, desde la pared celular al ADN.

- Los defectos de cualquiera de los pasos de la respuesta de T_H1 (incluida la producción de IL-12, IFN- γ , TNF u óxido nítrico) provocan la aparición de un granuloma mal formado, la ausencia de resistencia y la progresión de la enfermedad. Las personas con mutaciones hereditarias en cualquiera de los componentes de la vía T_H1 resultan extremadamente susceptibles a las infecciones por micobacterias.

En resumen, la inmunidad frente a una infección tuberculosa está mediada, principalmente, por los linfocitos T_H1 , que estimulan los macrófagos para que eliminen las bacterias. Esta respuesta inmunitaria, aunque es, en gran medida, eficaz, se produce a costa de la hipersensibilidad y de la destrucción tisular acompañante. La reactivación de la infección o la nueva exposición a los bacilos en una persona sensibilizada previamente da lugar a la rápida movilización de una reacción defensiva, aunque también produce necrosis tisular. Al igual que la hipersensibilidad y la resistencia aparecen de forma paralela, también la pérdida de la hipersensibilidad (que está indicada por la negatividad a la tuberculina en una persona con prueba positiva para esta) puede ser un signo ominoso de que se ha desvanecido la resistencia frente al germen.

Tuberculosis primaria

La *tuberculosis primaria* es la forma de la enfermedad que aparece en una persona no expuesta previamente y, por tanto, no sensibilizada. Las personas de edad avanzada y aquellas gravemente inmunodeprimidas pueden perder la sensibilidad al bacilo tuberculoso y, de esta forma, presentar tuberculosis primaria más de una vez. Aproximadamente el 5% de las personas recién infectadas presentan una enfermedad significativa.

MORFOLOGÍA

En los países en los que la tuberculosis bovina y la leche infectada están erradicadas, la tuberculosis primaria casi siempre comienza en los pulmones. Habitualmente, los bacilos inhalados se implantan en los espacios aéreos distales de la parte inferior del lóbulo superior o en la parte superior del lóbulo inferior, cerca de la pleura. A medida que se produce la sensibilización, aparece una zona de consolidación inflamatoria de color gris blanquecino de 1-1,5 cm, el **foco de Ghon**. En la mayoría de los casos, el centro del foco experimenta necrosis caseosa. Los bacilos tuberculosos, libres o dentro de los fagocitos, viajan en el drenaje linfático hacia los ganglios regionales, que, con frecuencia, también están caseificados. **Esta combinación de lesión parenquimatosa y afectación ganglionar** se denomina complejo de Ghon (fig. 12-36). Durante las primeras semanas, también hay diseminación linfática y hematógena hacia otras

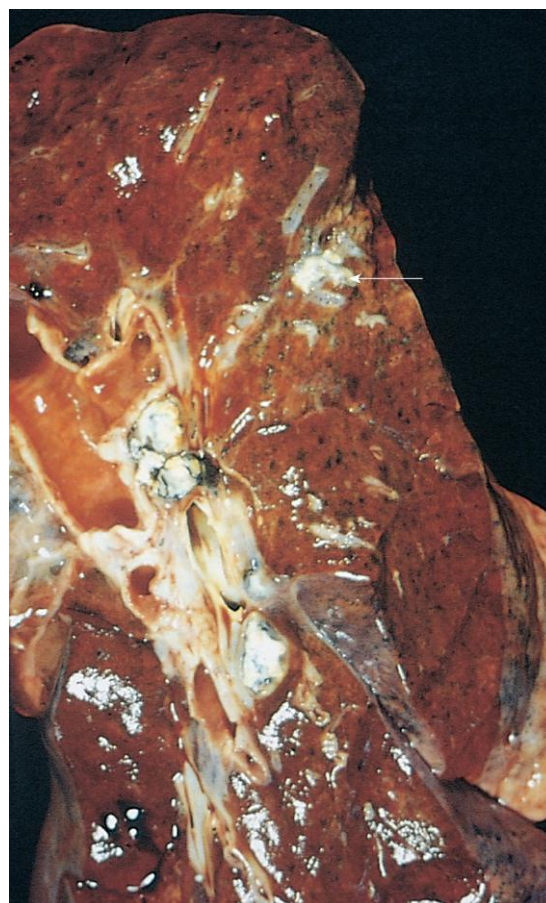


Figura 12-36 Tuberculosis pulmonar primaria, complejo de Ghon. El foco parenquimatoso gris-blanquecino (flecha) está debajo de la pleura, en la parte inferior del lóbulo superior. A la izquierda, se aprecian ganglios linfáticos hiliares con caseificación.

partes del cuerpo. En aproximadamente el 95% de los casos, el desarrollo de una inmunidad mediada por células controla la infección. Por tanto, el complejo de Ghon experimenta una fibrosis progresiva, a la que con frecuencia sigue una calcificación detectable radiográficamente (**complejo de Ranke**) y, a pesar de la diseminación a otros órganos, no se producen lesiones.

Histológicamente, las localizaciones de la afectación activa están marcadas por una inflamación granulomatosa característica que forma granulomas tanto caseificantes como no caseificantes (fig. 12-37, A-C) que constan de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas.

Las principales implicaciones de la tuberculosis primaria son las siguientes: 1) induce hipersensibilidad y aumento de la resistencia; 2) el foco de cicatrización puede albergar bacilos viables durante años, tal vez durante toda la vida, y se puede convertir en el nido de una *reactivación* posterior, cuando las defensas del paciente estén comprometidas, y 3) en casos menos frecuentes, puede ocasionar una *tuberculosis progresiva primaria*. Esta complicación afecta a pacientes inmunodeprimidos o que presentan una alteración inespecífica de las defensas del huésped, como es típico en niños malnutridos o pacientes ancianos. Algunos grupos raciales, como los inuit, también muestran una mayor predisposición a desarrollar la tuberculosis progresiva primaria. La incidencia de tuberculosis primaria activa es particularmente elevada en pacientes VIH positivos con un grado avanzado de

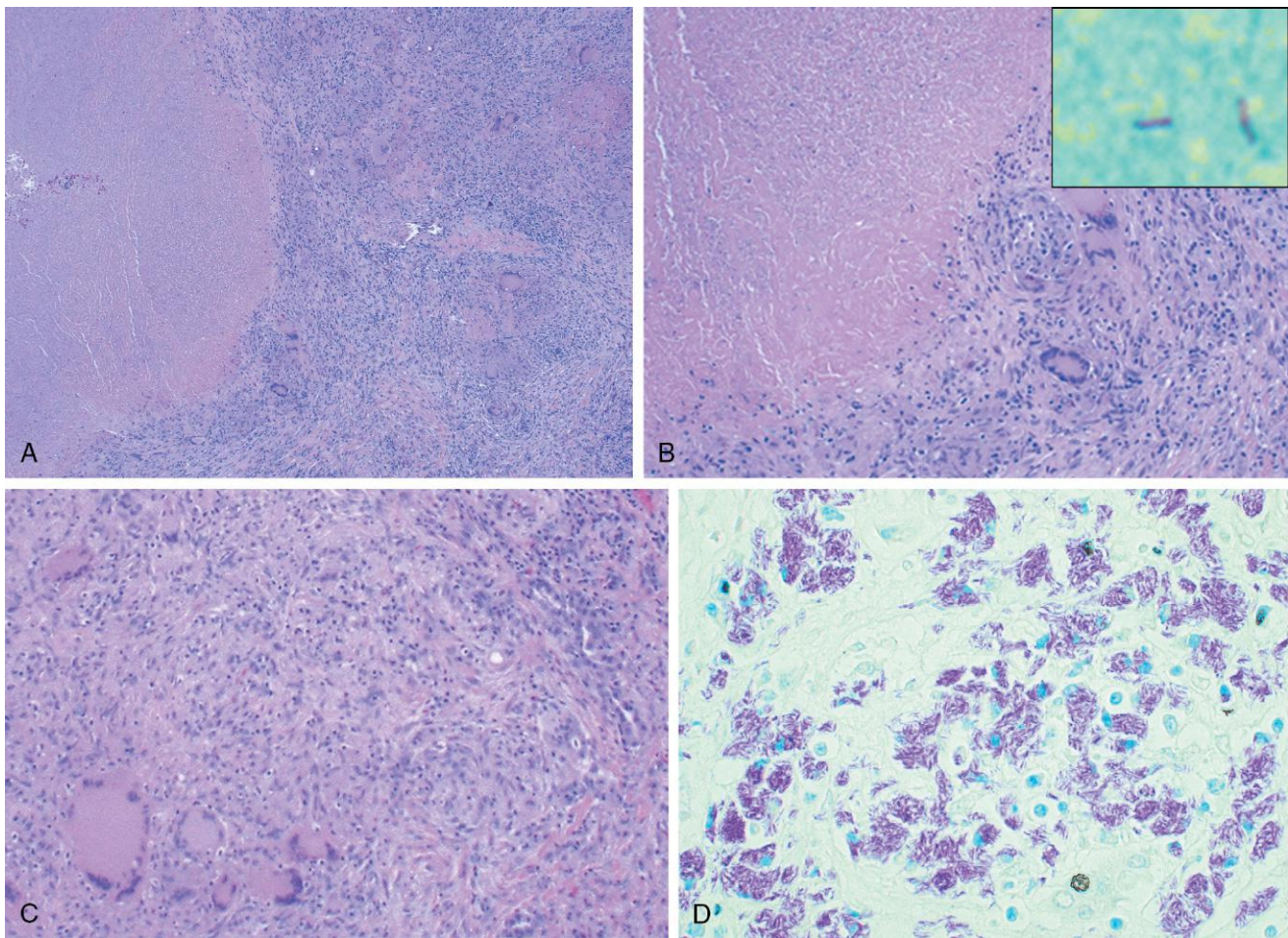


Figura 12-37 Espectro morfológico de la tuberculosis. **A y B.** Tubérculo característico a pequeño (**A**) y gran aumento (**B**) que muestra necrosis caseosa granular central rodeada por células gigantes epitelioides y multinucleadas. Esta es la respuesta habitual que aparece en las personas que han desarrollado una inmunidad celular frente a este germen. **Recuadro:** la tinción ácido-alcohol-resistente muestra escasos gérmenes positivos. **C.** En ocasiones, incluso en pacientes inmunocompetentes, los granulomas tuberculosos pueden no tener caseificación central; por tanto, independientemente de que haya o no necrosis caseosa, está indicado realizar técnicas especiales para detección de gérmenes ácido-alcohol-resistentes cuando existan granulomas. **D.** En esta muestra de un paciente inmunodeprimido se reconocen sábanas de macrófagos espumosos llenos de micobacterias (tinción ácido-alcohol-resistente).

inmunodepresión (es decir, recuento de $CD4^+ < 200$ linfocitos/ μ l). La inmunodepresión impide organizar una reacción inmunitaria mediada por linfocitos T $CD4^+$ capaz de limitar el foco primario; como la hipersensibilidad y la resistencia son, la mayoría de las veces, simultáneas, la ausencia de una reacción de hipersensibilidad tisular da lugar a la ausencia de los característicos granulomas caseificantes (*tuberculosis no reactiva*) (fig. 12-37, D).

Tuberculosis secundaria (tuberculosis de reactivación)

La tuberculosis secundaria es el patrón de enfermedad que aparece en un paciente sensibilizado previamente. Puede producirse poco después de una tuberculosis primaria, pero con más frecuencia se debe a la reactivación de lesiones primarias latentes muchas décadas después de que se produjera la infección inicial, particularmente cuando la resistencia del paciente está debilitada. También se puede deber a una reinfección exógena por la desaparición de la protección proporcionada por la enfermedad primaria o debido a un gran inóculo de bacilos virulentos. Sea cual sea el origen del germen, solo algunos pacientes (menos del 5%) con enfermedad primaria presentan posteriormente tuberculosis secundaria.

Clásicamente, la tuberculosis pulmonar secundaria se localiza en el vértice de uno o de los dos lóbulos superiores. El motivo no está claro, aunque podría estar relacionado con una elevada presión parcial de oxígeno en los vértices. Debido a la preexistencia de hipersensibilidad, los bacilos desencadenan una respuesta tisular

rápida y marcada que tiende a delimitar el foco. Como consecuencia de esta localización, los ganglios linfáticos regionales se afectan de manera menos marcada en las primeras fases del desarrollo de la enfermedad que en la tuberculosis primaria. Por otro lado, la cavitación se produce fácilmente en la forma secundaria, lo que provoca la erosión en las vías respiratorias y la diseminación a través de ellas. Estos cambios se convierten en una importante fuente de infecciosidad, ya que, en esta situación, el paciente elimina esputo que contiene bacilos.

La tuberculosis secundaria siempre debe sospecharse en pacientes positivos para el VIH que tengan enfermedad pulmonar. Cabe señalar que, aunque hay un aumento del riesgo de tuberculosis en todas las fases de la enfermedad por el VIH, las manifestaciones difieren según el grado de inmunodepresión. Por ejemplo, los pacientes en los que esta es menos grave (recuento de $CD4^+ > 300$ linfocitos/ mm^3) tienen la tuberculosis secundaria «habitual» (enfermedad apical con cavitación). Por el contrario, aquellos con una inmunodepresión más grave (recuento de $CD4^+ < 200$ linfocitos/ mm^3) presentan un cuadro clínico similar al de la tuberculosis primaria progresiva (consolidación en los lóbulos inferiores y medio, linfadenopatía hiliar y enfermedad no cavitaria). La magnitud de la inmunodepresión también determina la frecuencia de la afectación extrapulmonar, que se eleva desde el 10 hasta el 15% en los pacientes con inmunodepresión leve hasta más del 50% en los que tienen inmunodeficiencia grave.

MORFOLOGÍA

La lesión inicial habitualmente es un pequeño foco de consolidación, de menos de 2 cm de diámetro, a 1-2 cm de la **pleural apical**. Estos focos son zonas bien circunscritas, firmes y de color gris blanquecino a amarillo que tienen una cantidad variable de caseificación central y fibrosis periférica. En los casos favorables, el foco parenquimatoso inicial experimenta una encapsulación fibrosa progresiva y solo deja cicatrices fibrocálcicas. Histológicamente, las lesiones activas muestran tubérculos confluentes característicos con caseificación central. Aunque se pueden observar bacilos tuberculosos con métodos adecuados en las fases exudativa temprana y caseosa de la formación del granuloma, habitualmente es imposible encontrarlos en las fases fibrocálcicas tardías. La tuberculosis pulmonar secundaria apical y localizada puede curar con fibrosis de forma espontánea o después del tratamiento, o bien puede progresar y extenderse a lo largo de varias vías.

Se puede producir **tuberculosis pulmonar progresiva**. La lesión pulmonar aumenta de tamaño con expansión de la zona de caseificación. La erosión hacia un bronquio evacúa el centro caseoso, dejando una **cavidad irregular y desflecada tapizada por material caseoso** que está mal delimitada por tejido fibroso (fig. 12-38). La erosión de los vasos sanguíneos produce hemoptisis. Con tratamiento adecuado, es posible detener el proceso, aunque la curación por fibrosis con frecuencia distorsiona la arquitectura pulmonar. Las cavidades irregulares, ahora libres de necrosis caseosa, pueden persistir o colapsarse en el seno de la fibrosis circundante. Si el tratamiento es inadecuado, o si las respuestas del paciente están deterioradas, la infección se puede propagar por extensión directa o por diseminación a través de las vías respiratorias, de los conductos linfáticos o del sistema vascular. Se produce **enfermedad pulmonar miliar** cuando los gérmenes drenan a través de los linfáticos hacia los conductos linfáticos, que, a su vez, lo hacen hacia el retorno venoso que se dirige al lado derecho del corazón y, desde aquí, hacia las arterias pulmonares. Las lesiones individuales son focos microscópicos o pequeños focos visibles (2 mm) de consolidación amarilla blanquecina dispersos por todo el parénquima pulmonar (la palabra *miliar* deriva de la apariencia similar que tienen estos focos con las semillas de mijo). En la tuberculosis pulmonar progresiva, la cavidad pleural está afectada invariablemente y puede aparecer **derrame pleural seroso, empiema tuberculoso o pleuritis fibrosa obliterante**.

Se puede producir **tuberculosis intrabronquial, intra-traqueal y laríngea** cuando el material infeccioso se disemina a través de los conductos linfáticos o por el material infeccioso expectorado. El revestimiento mucoso puede estar salpicado de diminutas lesiones granulomatosas, que, a veces, solo son evidentes en el estudio microscópico.

Se produce **tuberculosis miliar sistémica** cuando los organismos se diseminan a través del sistema arterial sistémico hacia casi cualquier órgano del cuerpo. Los granulomas son similares a las del pulmón. La tuberculosis miliar es más llamativa en el hígado, la médula ósea, el bazo, las glándulas suprarrenales, las meninges, los riñones, las trompas de Falopio y los epidídimos (fig. 12-39).

Se puede producir **tuberculosis orgánica aislada** en cualquiera de los órganos o tejidos en los que la enfermedad se ha propagado por vía hematogénica y puede ser la manifestación inicial de la tuberculosis. Los órganos habitualmente afectados son las meninges (meningitis tuberculosa), los riñones (tuberculosis renal), las glándulas suprarrenales, huesos (osteomielitis) y las trompas de Falopio (salpingitis). Cuando se afectan las vértebras, se denomina enfermedad de Pott. Los abscesos paravertebrales «fríos» en pacientes con este trastorno pueden propagarse a lo largo de los planos tisulares hasta manifestarse como una masa abdominal o pélvica.

La **linfadenitis** es la forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar y, habitualmente, aparece en la región cervical («escrófula»). La linfadenopatía tiende a ser unifocal, y en la mayoría de los pacientes no se encuentran datos de enfermedad extraganglionar activa. Por otro lado, aquellos que son VIH positivos casi siempre presentan enfermedad multifocal, síntomas sistémicos y afectación pulmonar o de otros órganos por la tuberculosis activa.

En el pasado, la **tuberculosis intestinal** contraída por beber leche contaminada era bastante frecuente como foco primario de tuberculosis. Actualmente, en los países desarrollados, la tuberculosis intestinal es, la mayoría de las veces, una complicación de una tuberculosis secundaria avanzada prolongada, secundaria a la deglución del material infeccioso expectorado. Típicamente, los gérmenes quedan atrapados en los agregados linfáticos mucosos del intestino delgado y grueso, que, posteriormente, experimentan un aumento de tamaño inflamatorio con ulceración de la mucosa que los reviste, particularmente en el íleon.

Los numerosos patrones de la tuberculosis se muestran en la figura 12-40.

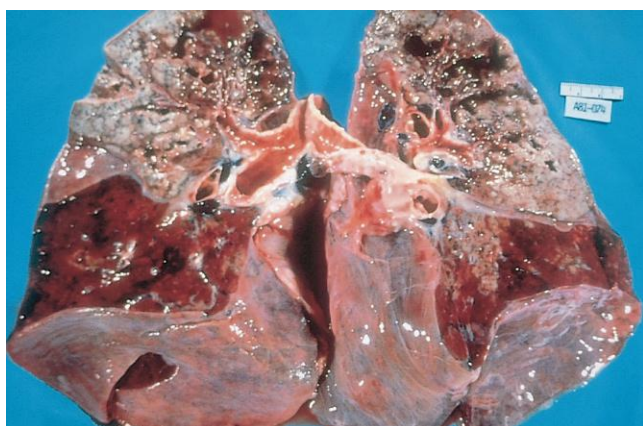


Figura 12-38 Tuberculosis pulmonar secundaria. Las partes superiores de ambos pulmones tienen múltiples zonas grises-blancas de caseificación, así como múltiples áreas de reblandecimiento y cavitación.

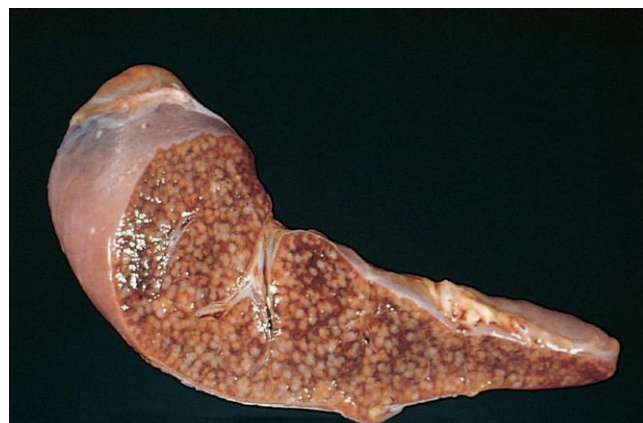


Figura 12-39 Tuberculosis miliar del bazo. La superficie de corte muestra numerosos granulomas grises-blancos.

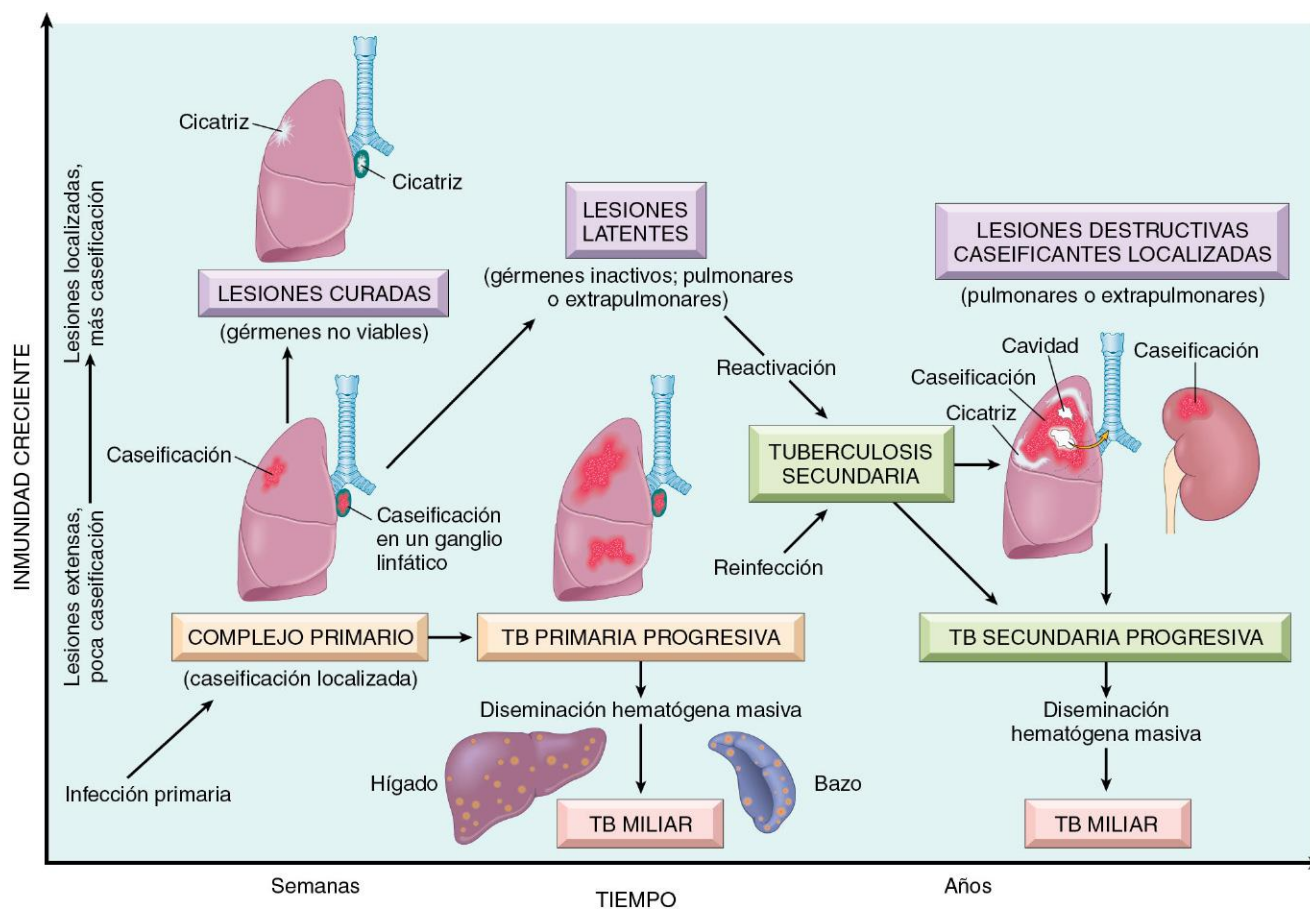


Figura 12-40 Evolución natural y espectro de la tuberculosis. TB, tuberculosis.

(Adaptado de un esquema proporcionado por el Dr. R.K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia.)

Características clínicas

La tuberculosis secundaria localizada puede ser asintomática. Cuando aparecen manifestaciones, habitualmente son de inicio *insidioso*, y de forma gradual aparecen síntomas sistémicos y localizados. Los primeros, probablemente relacionados con las citocinas liberadas por los macrófagos activados (p. ej., TNF e IL-1), con frecuencia aparecen en las primeras fases de la evolución y entre ellos se encuentran malestar, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Con frecuencia, *la fiebre es poco intensa (febrícula)* y remitente (aparece a última hora de la tarde y después desaparece), y se producen *sudores nocturnos*. Con la afectación pulmonar progresiva aparecen cantidades crecientes de esputo, al principio mucoso y después purulento. Cuando hay cavitación, el esputo contiene bacilos tuberculosos. Hay cierto grado de *hemoptisis* en aproximadamente la mitad de todos los casos de tuberculosis pulmonar. Se puede producir *dolor pleurítico* por la extensión de la infección a las superficies pleurales. Las manifestaciones extrapulmonares de la tuberculosis son múltiples y dependen del sistema orgánico afectado (p. ej., la salpingitis tuberculosa se puede manifestar como infertilidad, la meningitis tuberculosa como cefalea y defectos neurológicos, y la enfermedad de Pott, como dolor de espalda y paraplejía). El diagnóstico de la enfermedad pulmonar se basa, en parte, en la historia clínica y en los hallazgos físicos y radiográficos de *consolidación o cavitación en los vértices pulmonares*. Sin embargo, en último término, *se deben identificar bacilos tuberculosos*.

La metodología más frecuente para diagnosticar la tuberculosis sigue siendo la demostración de bacilos ácido-alcohol-resistentes en el esputo con técnicas adecuadas o mediante el uso de la técnica fluorescente de auramina-rodamina. Los cultivos convencionales para la micobacteria necesitan hasta 10 semanas, pero los ensayos radiométricos basados en medio líquido que detectan el metabolismo de las micobacterias pueden dar resultados en 2 semanas. La amplificación mediante RCP se puede realizar en los medios líquidos positivos, así como en cortes de tejido y permite identificar la micobacteria. Sin embargo, el cultivo sigue siendo la técnica de diagnóstico de referencia, dado que puede identificar los ocasionales casos negativos con RCP, al mismo tiempo que permite analizar la susceptibilidad a fármacos. En la actualidad, la resistencia a múltiples fármacos (MDR, del inglés *multidrug resistance*), definida como la resistencia de las micobacterias a dos o más de los fármacos principales que se emplean en el tratamiento de la tuberculosis, se reconoce con más frecuencia y la OMS estima que 50 millones de personas de todo el mundo pueden sufrir una infección por tuberculosis con MDR.

En general, el pronóstico de la tuberculosis es favorable si la infección se limita a los pulmones, pero empeora de forma notable cuando afecta a ancianos o personas debilitadas o inmunodeprimidas, que tienen un riesgo alto de sufrir una tuberculosis miliar, y también en los sujetos con tuberculosis con MDR. En los casos persistentes se puede desarrollar una amiloidosis.

RESUMEN

Tuberculosis

- La tuberculosis es una enfermedad granulomatosa crónica causada por *M. tuberculosis* y que suele afectar a los pulmones, aunque prácticamente todos los órganos extrapulmonares pueden verse afectados en una infección aislada.
- La exposición inicial a las micobacterias provoca el desarrollo de una respuesta inmunitaria que aporta resistencia pero también hipersensibilidad (determinada por el resultado positivo en la prueba cutánea de la tuberculina).
- Los linfocitos T CD4+ del subgrupo T_H1 tienen un papel clave en la inmunidad celular frente a las micobacterias; entre los mediadores de la inflamación y la contención bacteriana se encuentran el IFN- γ , el óxido nítrico y el TNF.
- La característica histopatológica de la reacción del huésped frente a la tuberculosis en los pacientes inmunocompetentes es la aparición de *granulomas*, que suelen tener necrosis caseosa central.
- La tuberculosis secundaria (reactivación) aparece en personas expuestas cuando las defensas inmunitarias están comprometidas y se suele manifestar como lesiones cavitarias en los vértices pulmonares.
- Tanto la tuberculosis progresiva primaria como la secundaria pueden provocar una diseminación sistémica, que ocasiona una forma de la enfermedad que suponga una amenaza para la vida, como la tuberculosis miliar o la meningitis tuberculosa.
- Ser VIH positivo es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo o recrudecimiento de una tuberculosis activa.

Enfermedad por micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias no tuberculosas suelen producir una enfermedad pulmonar crónica pero localizada clínicamente en personas inmunocompetentes. En EE. UU., las cepas que con más frecuencia se ven implicadas son *Mycobacterium avium intracellulare* (denominado también complejo *M. avium*), *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium abscessus*. No es raro que las infecciones por micobacterias no tuberculosas se manifiesten como enfermedad con cavitación en los lóbulos superiores, que recuerda a una tuberculosis, sobre todo en pacientes con antecedentes de tabaquismo o alcoholismo prolongado. Es frecuente que exista una enfermedad pulmonar obstructiva crónica concomitante (EPOC, fibrosis quística, neumoconiosis).

En las *personas inmunodeprimidas* (principalmente pacientes VIH seropositivos), la infección por el complejo *M. avium* se manifiesta como una enfermedad diseminada, asociada a signos y síntomas sistémicos (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso). Es frecuente encontrar hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, indicativas de afectación del sistema mononuclear fagocítico por el patógeno oportunista, y también aparecen síntomas digestivos, como diarrea y mala absorción. La afectación pulmonar a menudo resulta indistinguible de la tuberculosis en pacientes con sida. La infección diseminada por el complejo *M. avium* en pacientes con sida suele aparecer en fases tardías de la evolución, cuando los recuentos de CD4+ son inferiores a 100 células/ μ l. Por eso, en el estudio del tejido no suelen identificarse granulomas, sino que aparecen histiocitos espumosos con abundantes micobacterias atípicas.

Histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis

Los hongos dimorfos, como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis*, se manifiestan como afectación pulmonar aislada, como habitualmente se observa en pacientes inmunocompetentes infectados, o como enfermedad diseminada en sujetos inmunodeprimidos. Las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T son críticas para contener la infección y, por tanto, los pacientes con alteración de la inmunidad mediada por células, como los que tienen el VIH, son más propensos a la infección sistémica. En parte, debido a la superposición de sus manifestaciones clínicas, en este apartado se consideran en conjunto los tres hongos dimorfos.

Epidemiología

Cada uno de los hongos dimorfos tiene una distribución geográfica típica:

- *H. capsulatum*: endémico en los valles de Ohio y del río Mississippi central y a lo largo de los montes Apalaches en el sudeste de EE. UU. El suelo templado y húmedo, enriquecido por las deyecciones de murciélagos y pájaros, proporciona el medio ideal para el crecimiento de la forma micelial, que produce esporas infecciosas.
- *C. immitis*: endémico en el suroeste y en el lejano Oeste de EE. UU., particularmente en el valle de San Joaquín de California, donde la infección por coccidias se conoce como «fiebre del valle».
- *B. dermatitidis*: la zona endémica está limitada en EE. UU. a zonas superpuestas a aquellas en las que se encuentra la histoplasmosis.

MORFOLOGÍA

Las formas levaduriformes son bastante características, lo que ayuda a la identificación de los hongos individuales en cortes tisulares:

- *H. capsulatum*: pequeñas formas levaduriformes redondas u ovaladas que miden de 2 a 5 μ m de diámetro (fig. 12-41, A).
- *C. immitis*: esférulas de pared gruesa y sin gemación de 20 a 60 μ m de diámetro, con frecuencia llenas de endosporas pequeñas (fig. 12-41, B).
- *B. dermatitidis*: redondo u ovalado y mayor que *Histoplasma* (5-25 μ m de diámetro); se reproduce mediante la característica gemación «de base ancha» (fig. 12-41, C y D).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden adoptar la forma de: 1) *infección pulmonar aguda (primaria)*; 2) *enfermedad pulmonar crónica (granulomatosa)*, o 3) *enfermedad miliar diseminada*. Los nódulos pulmonares primarios, formados por agregados de macrófagos llenos de gérmenes, se asocian a lesiones similares en los ganglios linfáticos regionales. Estas lesiones se convierten en granulomas pequeños completos con células gigantes, y pueden presentar necrosis central y, posteriormente, fibrosis y calcificación. La similitud con la tuberculosis primaria es sorprendente, y la diferenciación precisa la identificación de las formas levaduriformes (que se ven mejor con la tinción de plata). Los síntomas clínicos simulan un síndrome seudogripal, la mayoría de las veces autolimitado. En el paciente vulnerable se produce enfermedad pulmonar cavitaria crónica, con predilección por los lóbulos superiores, que recuerda la

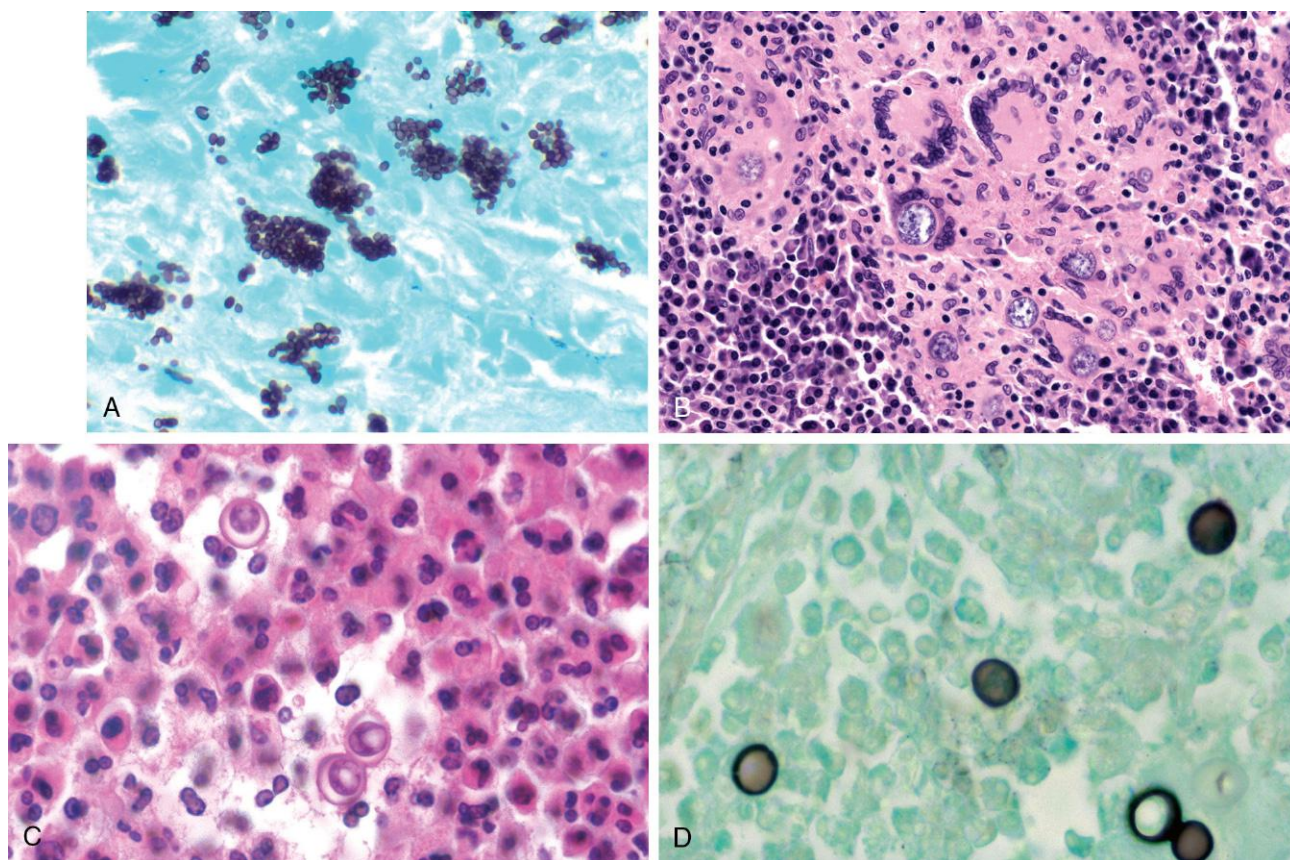


Figura 12-41 **A.** Formas levaduriformes de *Histoplasma capsulatum* llenan los fagocitos de un ganglio linfático de un paciente con histoplasmosis diseminada (tinción de plata). **B.** Coccidioidomicosis con esférulas intactas dentro de células gigantes multinucleadas. **C.** Blastomicosis con levaduras en gemación redondeadas, mayores que los neutrófilos. Obsérvense la gruesa pared característica y los núcleos (que no se ven en otros hongos). **D.** Tinción de plata que muestra la gemación de base amplia presente en la *Blastomyces immitis*.

forma secundaria de la tuberculosis. Es frecuente que estos hongos den lugar a lesiones perihiliares con aspecto de masa, que radiológicamente recuerdan a un carcinoma broncogénico. En esta fase pueden aparecer tos, hemoptisis e incluso disnea y dolor torácico.

En niños y en los adultos inmunodeprimidos, particularmente en los que tienen infección por el VIH, puede aparecer enfermedad diseminada (análoga a la tuberculosis miliar). En estas circunstancias, no hay granulomas bien formados, sino que, por el contrario, se observan acumulaciones focales de fagocitos llenos de formas levaduriformes dentro de las células del sistema fagocítico mononuclear, incluidos el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el tejido linfático del tubo digestivo y la médula ósea. También se pueden afectar las glándulas suprarrenales y las meninges, y en una pequeña proporción de casos se forman úlceras en la nariz y en la boca, en la lengua o en la laringe. La enfermedad diseminada es una enfermedad febril consuntiva con hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. Con frecuencia, las infecciones cutáneas producidas por la diseminación de *Blastomyces* inducen una llamativa hiperplasia epitelial y se pueden confundir con un carcinoma escamoso.

Neumonía en el paciente inmunodeprimido

La aparición de un infiltrado pulmonar y los signos de infección (p. ej., fiebre) son algunas de las complicaciones más frecuentes

y graves en los pacientes cuyo sistema inmunitario y defensivo queda deprimido por la enfermedad, en inmunodeprimidos por trasplante de órganos y tratamiento antineoplásico o por radiación. Una amplia variedad de los denominados patógenos oportunistas, muchos de los cuales no suelen causar infecciones en las personas sin patología, pueden ser los agentes infecciosos en estas neumonías y, con frecuencia, participa más de un germen. Algunos de los patógenos pulmonares más frecuentes son: 1) bacterias como *P. aeruginosa*, especies de micobacteria, *L. pneumophila* y *Listeria monocytogenes*; 2) virus, como citomegalovirus (CMV) o virus del herpes, y 3) hongos, como *P. jiroveci*, especies de *Candida* y *Aspergillus* y *Cryptococcus neoformans*.

Infecciones por citomegalovirus

El CMV, que pertenece a la familia de los virus del herpes, puede producir diversas manifestaciones clínicas en función, en parte, de la edad del paciente infectado y, sobre todo, de la situación inmunitaria del paciente. Las células infectadas por el virus muestran gigantismo, tanto de toda la célula como del núcleo. Dentro de este, hay una gran inclusión rodeada por un halo claro («ojo de búho»), que justifica el nombre de la forma clásica de enfermedad sintomática que aparece en recién nacidos —enfermedad por inclusión citomegálica—. Aunque la enfermedad por inclusión citomegálica clásica afecta a muchos órganos, las infecciones por CMV se describen aquí porque en los adultos inmunodeprimidos, en particular los pacientes con

sida y en los receptores de trasplantes alógenos de médula ósea, la neumonitis por CMV es un problema grave.

La transmisión del CMV se puede producir por varios mecanismos, según el grupo de edad afectado:

- El feto se puede infectar por vía transplacentaria a partir de una infección recién adquirida o reactivada en la madre (infección *congénita* por CMV).
- El virus se puede transmitir al niño por las secreciones cervicales o vaginales en el momento del parto o, posteriormente, por la leche materna de una madre que tenga una infección activa (infección *perinatal* por CMV).
- Los niños preescolares, especialmente en guarderías infantiles, pueden adquirirlo mediante la saliva. Los niños pequeños infectados de esta forma transmiten fácilmente el virus a sus progenitores.
- En personas mayores de 15 años de edad, la vía venérea es la principal forma de transmisión, aunque el virus también se puede propagar por secreciones respiratorias y por la vía fecal-oral.
- Se puede producir transmisión iatrógena a cualquier edad, a través de los trasplantes de órganos o con transfusiones sanguíneas.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, se puede observar el aumento característico del tamaño de las células. En los órganos glandulares se afectan las células epiteliales parenquimatosas; en el encéfalo, las neuronas; en los pulmones, los macrófagos alveolares, y las células epiteliales y endoteliales; y en los riñones, las células epiteliales tubulares y endoteliales glomerulares. **Las células afectadas tienen un aumento llamativo del tamaño, con frecuencia hasta alcanzar un diámetro de 40 μm , y muestran polimorfismo celular y nuclear.** Suelen observarse inclusiones intranucleares basófilas prominentes que ocupan la mitad del diámetro nuclear y que, en general, están separadas de la membrana nuclear por un halo claro (fig. 12-42). Dentro del citoplasma de estas células también se pueden ver inclusiones basófilas de menor tamaño.

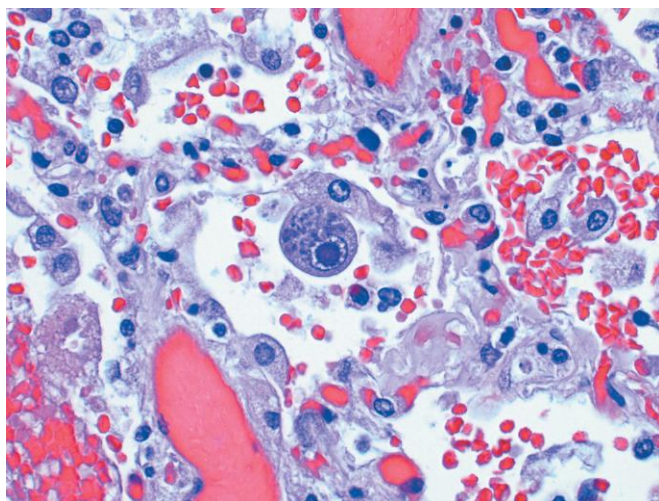


Figura 12-42 Infección pulmonar por citomegalovirus. En una célula ampliada se ve una inclusión nuclear diferenciada típica y una inclusión citoplásmica múltiple.

Mononucleosis por citomegalovirus

En niños y adultos sanos, la enfermedad casi siempre es asintomática. En estudios realizados en todo el mundo, del 50 al 100% de los adultos muestran anticuerpos anti-CMV en el suero, lo que es indicativo de una exposición previa. La *manifestación clínica más frecuente de la infección por CMV* en el paciente inmunocompetente después del período neonatal es una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfocitosis atípica, linfadenopatía y hepatomegalia, acompañadas de resultados anómalos en las pruebas de función hepática, lo que indica la presencia de una hepatitis leve. La mayoría de los pacientes se recuperan de la mononucleosis por CMV sin secuelas, aunque la excreción del virus en los líquidos corporales puede persistir durante meses o años. Independientemente de la presencia o ausencia de síntomas después de la infección, una vez infectada, la persona será seropositiva de por vida. El virus permanece latente dentro de los leucocitos, que son el principal reservorio.

Infección por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos

La infección por CMV relacionada con la inmunodepresión es más frecuente en los receptores de trasplantes (como de corazón, hígado, riñones, pulmón o células madre alógenas) y en pacientes con sida. Puede tratarse de una infección primaria o de la reactivación de una latente. El CMV es el patógeno vírico oportunista más frecuente en el sida.

En todos estos contextos, las infecciones diseminadas por CMV que suponen una amenaza para la vida afectan, principalmente, a los pulmones (neumonitis), al aparato digestivo (colitis) y a la retina (retinitis); en general, el sistema nervioso central no resulta afectado. En la neumonitis se observa un infiltrado intersticial mononuclear con focos de necrosis, asociado a las típicas células aumentadas de tamaño con inclusiones, que pueden evolucionar a un SDRA. Es posible que exista necrosis intestinal con ulceraciones, que puede ser extensa y causar la aparición de unas «seudomembranas» (v. capítulo 14) y una diarrea debilitante. La retinitis por CMV, que es, con diferencia, la forma más frecuente de enfermedad oportunista por CMV, puede aparecer sola o acompañada de la afectación de los pulmones o del tubo gastrointestinal. El diagnóstico de infección por CMV se establece demostrando la presencia de las características inclusiones víricas en los cortes de tejido, con un cultivo para virus positivo, confirmando un aumento de las concentraciones de anticuerpos frente al virus, o detectando ADN de CMV mediante RCP cualitativa o cuantitativa. Esta última opción ha revolucionado la monitorización de los pacientes tras el trasplante.

Neumonía por *Pneumocystis*

P. jiroveci (antes llamado *P. carinii*), un germen oportunista que en el pasado se consideraba un protozoo, actualmente se clasifica como hongo. Las evidencias serológicas indican que prácticamente todas las personas se exponen a este germen durante los primeros años de vida y en la mayoría de los casos la infección sigue latente. La reactivación con desarrollo de una enfermedad clínica se observa de forma casi exclusiva en las personas inmunodeprimidas. De hecho, *P. jiroveci* es una causa extremadamente frecuente de infección en los pacientes con sida y también puede infectar a lactantes con una malnutrición grave, así como a personas inmunodeprimidas (sobre todo tras someterse a un trasplante de órganos, o sometidas a quimioterapia citotóxica o que reciben tratamiento con corticosteroides). En los pacientes con sida, el riesgo de infectarse por *P. jiroveci* aumenta en proporción inversa al recuento de CD4⁺, de forma que las cifras inferiores a 200 células/ μl tienen un potente valor predictivo. La infección por *Pneumocystis* queda

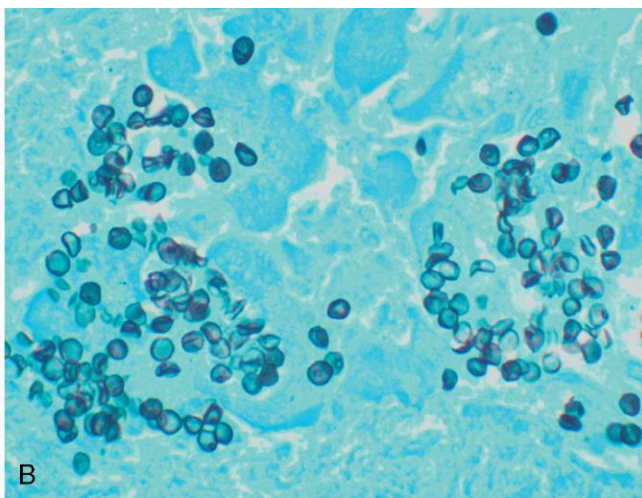
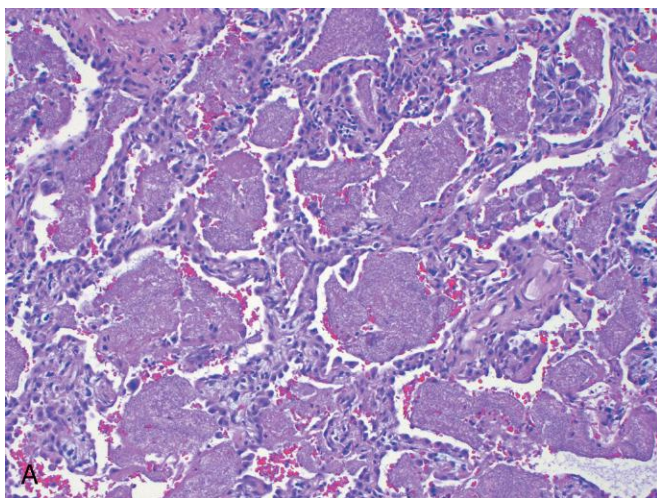


Figura 12-43 Neumonía por *Pneumocystis*. **A.** Los alvéolos están ocupados por un exudado acelular espumoso característico. **B.** La tinción de plata muestra los quistes en forma de copa y redondeados dentro del exudado.

limitada, en gran medida, a los pulmones, donde ocasiona una neumonitis intersticial.

MORFOLOGÍA

Microscópicamente, las áreas pulmonares afectadas presentan un **exudado intraalveolar espumoso rosado** característico con hematoxilina y eosina (H-E) (exudado algodonoso) (fig. 12-43, A). Los tabiques están engrosados por edema e infiltrado mononuclear mínimo. Se necesitan tinciones especiales para visualizar el germen. La tinción con plata de cortes de tejido muestra unos **quistes con forma redondeada o de copa** (4-10 μm de diámetro) que, con frecuencia, contienen cuerpos intraquísticos, pero no gemaciones, en el exudado alveolar (fig. 12-43, B).

El diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis* se debería plantear en todos los pacientes inmunodeprimidos que presenten síntomas respiratorios y alteraciones en la radiografía de tórax. Aparece tos seca, fiebre y disnea en el 90-95% de los sujetos en los que es típica la evidencia radiológica de infiltrados bilaterales basales y perihiliares. Es frecuente la hipoxia, y las pruebas de función pulmonar muestran un defecto pulmonar restrictivo. El método más sensible y eficaz para diagnosticar este cuadro es identificar el germen en un esputo inducido o en el líquido del LBA mediante inmunofluorescencia. Si se inicia el tratamiento antes de que la afectación sea extensa, el pronóstico de recuperación es bueno; sin embargo, como es probable que persistan gérmenes residuales, sobre todo en pacientes con sida, las recaídas son frecuentes, salvo que se corrija la inmunodeficiencia de base o se administre tratamiento profiláctico.

Infecciones por hongos oportunistas

Candidiasis

Candida albicans es el hongo causante de enfermedad más frecuente. Normalmente coloniza la cavidad oral, el tubo digestivo y la vagina en muchas personas. Aunque la candidiasis sistémica (con neumonía asociada) es un trastorno que solo afecta

a inmunodeprimidos, en esta sección se describen las diversas manifestaciones de las infecciones ocasionadas por las especies de *Candida*.

MORFOLOGÍA

En los cortes tisulares, *C. albicans* se manifiesta como formas levaduriformes (blastoconidios), pseudohifas e hifas verdaderas (fig. 12-44, A). Las pseudohifas son un importante dato diagnóstico de *C. albicans* y representan células de levaduras en gemación unidas entre sí por los extremos en las constricciones, simulando, de esta forma, hifas fúngicas verdaderas. Los gérmenes se pueden ver con tinciones habituales de H-E, aunque suelen usarse tinciones «fúngicas» especiales (plata-metamina de Gomori, ácido peryódico de Schiff) para definir mejor los patógenos.

Características clínicas

La candidiasis puede afectar a las membranas mucosas, a la piel y a los órganos profundos (candidiasis invasiva).

- El patrón más frecuente de candidiasis adopta la forma de una infección superficial de las superficies mucosas de la cavidad oral (muguet). La proliferación florida de los hongos crea pseudomembranas de color gris blanquecino, de aspecto sucio, formadas por gérmenes y residuos inflamatorios entramados. En planos más profundos, existe hiperemia mucosa e inflamación. Esta forma de candidiasis se observa en recién nacidos, pacientes debilitados, niños que reciben corticosteroides orales para el asma y después de un ciclo de antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana normal competitiva. El otro grupo de riesgo importante incluye a pacientes VIH positivos; se debe evaluar a quienes muestran muguet oral sin otro motivo evidente para detectar una infección por VIH.
- La vaginitis por *Candida* es una forma muy frecuente de infección vaginal en las mujeres, especialmente en diabéticas, gestantes o que toman anticonceptivos orales.
- La esofagitis por *Candida* es frecuente en pacientes con sida y en los que tienen neoplasias malignas hematolinfáticas. Estos pacientes tienen disfagia (deglución dolorosa) y dolor

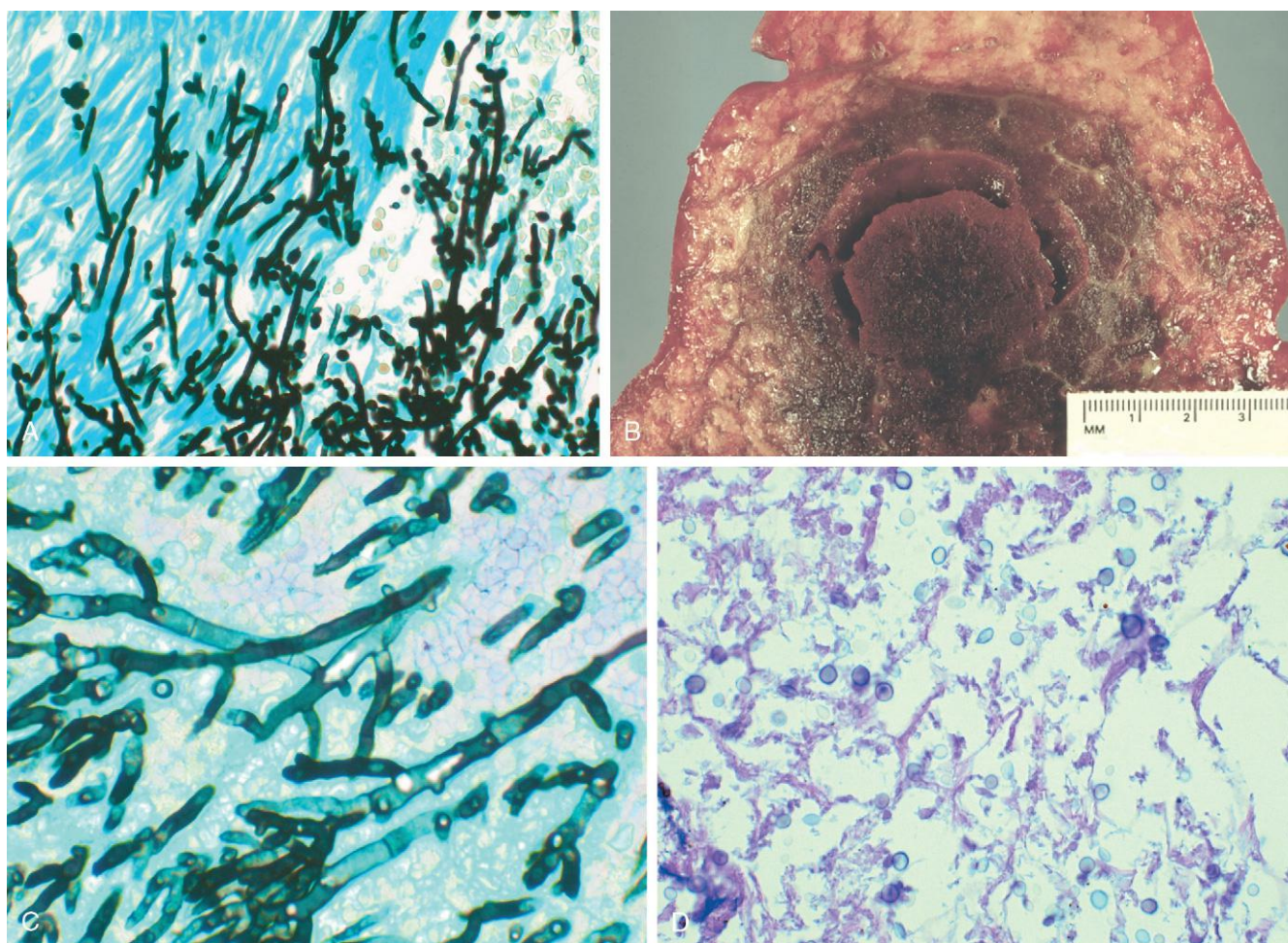


Figura 12-44 Morfología de las infecciones por hongos. **A.** *Candida* tiene pseudohifas y esporas en gemación (tinción de plata). **B.** Aspergilosis invasiva (aspecto macroscópico) pulmonar en un receptor de trasplante de médula ósea. **C.** La tinción con plata metenamina de Gomori (GMS, del inglés *Gomori methenamine-silver*) muestra hifas tabicadas que se ramifican en ángulo agudo, compatibles con *Aspergillus*. **D.** Criptococosis pulmonar en un paciente con sida. Los gérmes muestran cierta variabilidad del tamaño.

(B, por cortesía del Dr. Dominick Cavuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

retroesternal; la endoscopia muestra placas y pseudomembranas blancas similares al muguet oral en la mucosa esofágica.

- La candidiasis cutánea se puede manifestar de muchas formas diferentes, como las infecciones de la uña propiamente dicha (*onicomicosis*), de los pliegues ungueales (*paroniquia*), de los folículos pilosos (*foliculitis*), de la piel intertriginosa húmeda, como en las axilas o los espacios interdigitales de manos y pies (*intertrigo*), y la piel del pene (*balanitis*). El *exantema del pañal* es, con frecuencia, una infección candidiásica cutánea que se observa en el perineo de los lactantes, en la región de contacto con pañales húmedos.
- La candidiasis mucocutánea crónica es una enfermedad refractaria crónica que afecta a las mucosas, a la piel, al cabello y a las uñas; se asocia a defectos subyacentes de los linfocitos T. Entre las enfermedades asociadas se encuentran endocrinopatías (la mayoría de las veces, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison) y la presencia de autoanticuerpos. La candidiasis diseminada es infrecuente en esta enfermedad. Un hallazgo reciente es que el subtipo T_H17 de linfocitos T CD4+ juega un papel especialmente importante en la defensa contra *Candida* y otros pocos hongos. Los pacientes con mutaciones que afectan a las respuestas por T_H17 son muy

susceptibles a la candidiasis mucocutánea grave (p. ej., «síndrome de Job»).

- La candidiasis invasiva implica la diseminación hematogénica de los gérmes hasta diversos tejidos u órganos. Entre los patrones frecuentes están los siguientes: 1) abscesos renales; 2) abscesos miocárdicos y endocarditis; 3) afectación encefálica (generalmente meningitis, aunque también se producen microabscesos parenquimatosos); 4) endoftalmitis (se puede afectar prácticamente cualquier estructura ocular); 5) abscesos hepáticos, y 6) neumonía por *Candida*, que habitualmente se manifiesta como infiltrados nodulares bilaterales que recuerdan a una neumonía por *Pneumocystis* (v. anteriormente). Los pacientes con leucemia aguda que tienen una neutropenia profunda después de la quimioterapia tienen una propensión particular a presentar enfermedad sistémica. La endocarditis por *Candida* es la endocarditis fúngica más frecuente y suele aparecer en pacientes con válvulas cardíacas protésicas o en personas que consumen drogas por vía intravenosa.

Criptococosis

La *criptococosis*, producida por *C. neoformans*, raras veces aparece en personas sanas. Casi exclusivamente se manifiesta como una infección oportunista en pacientes inmunodeprimidos, en

particular en los que tienen sida o neoplasias malignas hematolinfáticas.

MORFOLOGÍA

El hongo, una levadura de 5-10 μm , tiene una cápsula gelatinosa gruesa y se reproduce por gemación (fig. 12-44, D). Sin embargo, al contrario que con *Candida*, no se ven pseudohifas ni hifas verdaderas. La cápsula es muy útil para el diagnóstico: 1) en las tinciones habituales con H-E la cápsula no se ve directamente, pero con frecuencia se observa un «halo» claro alrededor de los hongos individuales, que representa el área ocupada por la cápsula. Se tiñe con tinta china o con ácido peryódico de Schiff y resalta de forma eficaz el hongo. 2) El antígeno del polisacárido capsular es el sustrato del análisis de aglutinación con látex para el criptococo, que es positivo en más del 95% de los pacientes infectados por el germen.

Características clínicas

Habitualmente, la criptococosis humana se manifiesta como enfermedad pulmonar o del sistema nervioso central, o diseminada. La mayoría de las veces, *Cryptococcus* se adquiere por inhalación del suelo o de deyecciones de pájaros. El hongo se localiza, inicialmente, en los pulmones y, después, se disemina a otras localizaciones, particularmente a las meninges. Las localizaciones de afectación se caracterizan por una respuesta tisular variable, desde una proliferación florida de gérmenes gelatinosos con infiltrado de células inflamatorias mínimo o ausente (en pacientes inmunodeprimidos) hasta una reacción granulomatosa (en el huésped más reactivo). En los pacientes inmunodeprimidos, los hongos crecen formando masas gelatinosas dentro de las meninges o expanden los espacios perivasculares de Virchow-Robin y producen las denominadas lesiones en burbuja de jabón.

Mohos oportunistas

La *mucormicosis* y la *aspergilosis invasiva* son infecciones infrecuentes que casi siempre están limitadas a pacientes inmunodeprimidos, en particular a los que presentan neoplasias malignas hematolinfáticas o neutropenia profunda, a los que reciben tratamiento con corticosteroides o a los receptores de un trasplante alógeno de células madre.

MORFOLOGÍA

La mucormicosis está producida por la clase de hongos conocida como zigomicetos. Sus hifas **no están tabicadas** y se ramifican en ángulos rectos; por el contrario, las hifas del género *Aspergillus* están **tabicadas** y se ramifican con ángulos más agudos (fig. 12-44, C). *Rhizopus* y *Mucor* son los dos hongos de importancia médica de la clase de los zigomicetos. Tanto estos como *Aspergillus* producen una reacción inespecífica supurativa, a veces granulomatosa, con **predilección por la invasión de la pared de los vasos sanguíneos, y producen necrosis vascular e infarto**.

Características clínicas

En la *mucormicosis rinocerebral* y *pulmonar*, los zigomicetos tienden a colonizar la cavidad nasal o los senos y se extienden directamente hacia el encéfalo, la órbita, y otras estructuras de la

cabeza y el cuello. Los pacientes con cetoacidosis diabética tienen mayor probabilidad de presentar una forma invasiva fulminante de mucormicosis rinocerebral. La enfermedad pulmonar puede estar localizada (p. ej., lesiones cavitarias) o se puede manifestar radiológicamente con una afectación «miliar» difusa.

La *aspergilosis invasiva* aparece casi exclusivamente en pacientes inmunodeprimidos. El hongo se localiza preferentemente en los pulmones y la mayoría de las veces se manifiesta como una neumonía necrosante (fig. 12-44, B). La diseminación sistémica, especialmente el encéfalo, es con frecuencia una complicación mortal.

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica* aparece en pacientes con asma que presentan un empeoramiento de los síntomas producido por una reacción de hipersensibilidad de tipo I contra el hongo que crece en los bronquios. Estos sujetos con frecuencia tienen anticuerpos IgE circulantes frente a *Aspergillus* y eosinofilia periférica.

El *aspergiloma* («bola micótica») se produce por colonización de cavidades pulmonares preexistentes (p. ej., bronquios ectásicos o quistes pulmonares, lesiones cavitarias posttuberculosis) por el hongo; estas lesiones pueden actuar como válvulas de la bola y ocluir la cavidad, predisponiendo de esta forma a la infección y a la hemoptisis.

Enfermedad pulmonar en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La enfermedad pulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con infección por VIH. Aunque el uso de los potentes fármacos antirretrovíricos y la quimioprofilaxis eficaz ha reducido en gran medida la incidencia y mejorado el pronóstico, la plétora de entidades implicadas hace que el diagnóstico y el tratamiento de estos cuadros supongan un claro reto.

- A pesar de la importancia que se da a las infecciones «oportunistas», se debe recordar que las bacterianas que afectan a las vías respiratorias bajas causadas por los patógenos «habituales» son uno de los trastornos pulmonares más graves en la infección por VIH. Los gérmenes implicados son *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y los bacilos gramnegativos. Las neumonías bacterianas son más frecuentes y graves, y se asocian con más frecuencia a bacteriemia en los pacientes con infección por VIH que en los no infectados.
- No todos los infiltrados pulmonares de las personas con infección por VIH son infecciosos. Una amplia gama de enfermedades no infecciosas, como sarcoma de Kaposi (v. capítulos 4 y 9), linfoma no hodgkiniano pulmonar (v. capítulo 11) y cáncer primario pulmonar, aparecen con una frecuencia aumentada y se deben descartar.
- El recuento de linfocitos T CD4+ suele ser útil para limitar el diagnóstico diferencial. Como regla general, se considera que las infecciones bacterianas y tuberculosas son más probables cuando el recuento de CD4+ es más alto (por encima de 200 células/mm³); la neumonía por *Pneumocystis* suele aparecer cuando el recuento de CD4+ es inferior a 200 células/mm³, y las infecciones por CMV y complejo *M. avium* son poco frecuentes hasta estadios de inmunodepresión muy tardíos (recuentos de CD4+ por debajo de 50 células/mm³).

Por último, un punto importante es que la enfermedad pulmonar de los pacientes con infección por VIH puede relacionarse con más de una causa y que incluso los patógenos frecuentes pueden ocasionar un trastorno con manifestaciones atípicas.

TUMORES PULMONARES

Aunque los pulmones son un asiento frecuente de metástasis de cánceres originados en órganos extratorácicos, el cáncer primario pulmonar también es habitual. Aproximadamente el 95% de los tumores primarios pulmonares son carcinomas y el 5% restante constituyen un grupo misceláneo en el que se encuentran neoplasias carcinoides, malignos mesenquimatosos (p. ej., fibrosarcomas, leiomiomasarcomas), linfomas y algunas lesiones benignas. El tumor benigno más frecuente es un «hamartoma» esférico, pequeño (3-4 cm) y bien delimitado que, en la radiografía de tórax, suele identificarse como una lesión numular. Está constituido, principalmente, por tejido cartilaginoso maduro, pero con frecuencia se mezcla con grasa, tejido fibroso y vasos en porcentajes variables. Se ha demostrado que existen alteraciones citogenéticas clonales, lo que indica que se trata de una neoplasia benigna, a pesar de que, en general, se siga denominando hamartoma.

Carcinomas

El carcinoma de pulmón (también llamado «cáncer pulmonar») es, sin duda, la causa más importante de muertes por cáncer en los países industrializados. Durante mucho tiempo ha mantenido esta posición entre los hombres de EE. UU., y es responsable aproximadamente de un tercio de los fallecimientos por cáncer en este grupo, aunque ya se ha convertido en la principal causa de muerte por cáncer también entre las mujeres. Las estimaciones para el año 2011 de la American Cancer Society incluían unos 221.100 casos nuevos de cáncer de pulmón y 156.900 muertes. La incidencia entre los hombres se está reduciendo de forma gradual, pero en el sexo femenino sigue aumentando, y desde 1987 el número de mujeres que fallecen por cáncer de pulmón ha ido aumentando en comparación con el cáncer de mama. Esta estadística refleja, sin lugar a dudas, la relación causal entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. La incidencia máxima de este se observa en personas de entre 50 y 70 años. En el momento del diagnóstico, más del 50% de los pacientes ya tienen metástasis, mientras que una cuarta parte presentan afectación de los ganglios regionales. El pronóstico del cáncer de pulmón es desolador, con una supervivencia a los 5 años para todos los estadios combinados del 16%, cifra que no se ha modificado mucho en los últimos 30 años; incluso en la enfermedad localizada en el pulmón, la supervivencia a los 5 años solo es del 45%.

Los cuatro tipos histológicos principales de carcinoma de pulmón son adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma microcítico (de célula pequeña) y carcinoma de células grandes (tabla 12-7). En algunos casos, se encuentra una combinación de patrones histológicos (p. ej., carcinoma microcítico y adenocarcinoma). De todos estos, la asociación más potente con el tabaquismo se describe para los carcinomas epidermoides y microcíticos. En estos últimos años, posiblemente como consecuencia de los cambios en el tabaquismo en EE. UU., el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma epidermoide como tumor pulmonar primario más frecuente. Los adenocarcinomas también son, con gran diferencia, los tumores pulmonares primarios más frecuentes entre mujeres, pacientes que nunca han fumado o menores de 45 años.

- Hasta hace poco tiempo, los carcinomas de pulmón se clasificaban en dos grandes grupos: carcinoma de células pequeñas pulmonar (CCPP) y carcinoma no de células pequeñas pulmonar (CNCPP), grupo que incluía adenocarcinomas, carcinomas epidermoides y de células grandes.
- *La razón fundamental de esta diferenciación histórica era que en prácticamente todos los CCPP ya existían metástasis en el momento del diagnóstico y no eran curables mediante cirugía. Por eso, el mejor tratamiento es la quimioterapia con o sin radioterapia*

Tabla 12-7 Clasificación histológica de los tumores pulmonares epiteliales malignos

Adenocarcinoma*
Subtipos acinar, papilar, micropapilar, sólido, predominantemente lepidico, mucinoso
Carcinoma escamoso
Carcinoma de células grandes
Carcinoma neuroendocrino de células grandes
Carcinoma de células pequeñas
Carcinoma de células pequeñas combinado
Carcinoma adenoescamoso
Carcinomas con elementos pleomorfos, sarcomatoides o sarcomatosos
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma de células gigantes
Tumor carcinoide
Típico, atípico
Carcinomas del tipo de las glándulas salivales
Carcinoma no clasificado

*El carcinoma escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes se denominan colectivamente carcinoma de pulmón no de células pequeñas (CNCPP).

asociada. Por el contrario, el CNCPP tenía más probabilidad de ser resecable y, en general, respondía mal al tratamiento con quimioterapia; sin embargo, actualmente se dispone de tratamientos que antagonizan productos génicos específicos mutados en los distintos subtipos de CNCPP, sobre todo en los adenocarcinomas. Por tanto, el CNCPP se debe subclasificar en subtipos histológicos y moleculares.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los carcinomas pulmonares asociados al tabaquismo aparecen mediante la acumulación escalonada de alteraciones genéticas múltiples (que, según se estima, pueden ser miles en el caso del carcinoma microcítico) y culminan en la transformación de las células progenitoras benignas pulmonares en células neoplásicas.

La secuencia de cambios moleculares no es aleatoria, sino que sigue una secuencia predecible que evoluciona en paralelo con la progresión histológica hacia el cáncer. Por eso, la inactivación de los posibles genes supresores de tumores localizados en el brazo corto del cromosoma 3 (3p) es un acontecimiento muy precoz, mientras que las mutaciones de *TP53* o la activación del oncogén *KRAS* se producen relativamente tarde. Parece más importante que algunos cambios genéticos, como la pérdida del material cromosómico en 3p, pueden encontrarse incluso en el epitelio bronquial benigno de pacientes con cáncer de pulmón, así como en el epitelio respiratorio de fumadores **sin** cáncer de pulmón, lo que sugiere que extensas áreas de la mucosa respiratoria sufren una mutagenia tras exponerse a los carcinógenos («efecto de campo»). Sobre este terreno abonado las células que acumulan mutaciones adicionales acaban por desarrollar un cáncer.

Un subgrupo de adenocarcinomas, sobre todo los que afectan a mujeres no fumadoras de origen oriental, contienen mutaciones activadoras del **receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**. Es importante recordar que estos tumores son sensibles a una clase de fármacos que inhiben la transmisión de señales por EGFR, aunque la respuesta suele durar poco tiempo. Las mutaciones de EGFR y *KRAS* (en el 30% de los adenocarcinomas) son mutuamente excluyentes. Otras mutaciones que se identifican en el 4-6% de los adenocarcinomas son los genes de fusión de tirosina cinasa

EML4-ALK y la amplificación del gen de la tirosina cinasa c-MET. Estas alteraciones, aunque infrecuentes, son importantes dadas sus implicaciones terapéuticas, porque pueden ser antagonizadas mediante inhibidores de la tirosina cinasa. De hecho, la identificación de las alteraciones genéticas que determinan que EGFR, ALK y MET están sobreactivados ha abierto una nueva era de tratamiento «personalizado» del cáncer, en la que la genética del tumor orienta la selección de los fármacos.

En relación con los estímulos carcinógenos, existen potentes evidencias de que el **tabaquismo** y, en mucha menor medida, otras agresiones medioambientales son los principales responsables de los cambios genéticos que conducen a la aparición del cáncer de pulmón.

Aproximadamente el 90% de los cánceres de pulmón aparecen en fumadores activos o que han abandonado el hábito tabáquico recientemente. Se ha reconocido una correlación prácticamente lineal entre la frecuencia de cáncer de pulmón y la intensidad del tabaquismo, medida en paquete-años. El aumento del riesgo es 60 veces superior en los fumadores importantes habituales (dos paquetes diarios durante 20 años) que en los no fumadores. Sin embargo, dado que solo el 11% de los fumadores importantes desarrollan cáncer, deben existir otros factores predisponentes en la patogenia de esta mortal enfermedad. Por razones no aclaradas del todo, las mujeres presentan una mayor susceptibilidad frente a los carcinógenos del tabaco que los hombres. Aunque, con el tiempo, el abandono del hábito tabáquico reduce el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, nunca se vuelve a valores basales. De hecho, los cambios genéticos que anteceden en el tiempo al cáncer de pulmón pueden persistir durante muchos años en el epitelio bronquial de los exfumadores. El tabaquismo pasivo (cercanía a fumadores activos) aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón, hasta llegar a ser doble que en los no fumadores. Fumar puros y en pipa aumenta también el riesgo, pero de forma modesta.

Otros estímulos pueden actuar coordinadamente con el tabaco o por sí solos para ocasionar algunas formas de cáncer pulmonar; recuérdese que la incidencia de este tipo de neoplasia está aumentada en los mineros que trabajan con sustancias radiactivas; trabajadores del amianto y profesionales expuestos a polvos que contienen arsénico, cromo, uranio, níquel, cloruro de vinilo o gas mostaza. La exposición al amianto incrementa el riesgo de cáncer de pulmón cinco veces en no fumadores. Por el contrario, **la exposición a esta sustancia de fumadores intensos aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón unas 55 veces sobre los no fumadores no expuestos al amianto.**

Aunque el tabaco y otras influencias medioambientales son clave en el origen del cáncer, se sabe claramente que no todas las personas expuestas al humo del tabaco desarrollan cáncer. Es muy probable que el efecto mutágeno de los carcinógenos venga determinado por factores hereditarios (genéticos). Recuérdese que muchas sustancias químicas (procarcinógenos) se tienen que activar por mecanismos metabólicos que implican al sistema enzimático de la P-450 monooxigenasa para llegar a convertirse en los verdaderos carcinógenos (v. capítulo 5). Existen evidencias de que las personas con polimorfismos genéticos específicos de los genes P-450 tienen una mayor capacidad de metabolizar los procarcinógenos derivados del humo del tabaco y, por eso, presentan el mayor riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón. Del mismo modo, las personas cuyos linfocitos en sangre periférica sufren roturas del cromosoma por exposición a los carcinógenos vinculados al tabaco (genotipo de sensibilidad mutágena) tienen un riesgo 10 veces superior de

desarrollar cáncer de pulmón en comparación con los sujetos control.

Los cambios secuenciales que conducen al cáncer se han demostrado mejor en el carcinoma epidermoide, aunque existen en otros tipos histológicos. Básicamente, se encuentra una correlación lineal entre la intensidad de la exposición al humo del tabaco y la aparición de unos cambios epiteliales progresivamente más preocupantes, que empiezan con una hiperplasia inofensiva de células basales y metaplasia escamosa, para evolucionar a displasia escamosa y carcinoma *in situ*, antes de que aparezca el carcinoma infiltrante. **De los tipos histológicos fundamentales de cáncer de pulmón, los carcinomas epidermoides y microcíticos son los que muestran una asociación más potente con la exposición al tabaco.**

MORFOLOGÍA

Los carcinomas de pulmón comienzan como pequeñas lesiones mucosas, que suelen ser firmes y de color gris-blanco. Pueden formar masas intraluminales, invadir la mucosa bronquial o dar lugar a grandes masas voluminosas que comprimen el parénquima pulmonar adyacente. Algunas masas grandes experimentan cavitación producida por necrosis central o presentan zonas focales de hemorragia. Por último, estos tumores se pueden extender hasta la pleura, invadir la cavidad pleural y la pared torácica, y propagarse a estructuras intratorácicas adyacentes. La diseminación a más distancia se puede producir a través de los ganglios linfáticos o por vía hematógena.

Los **carcinomas escamosos** son más frecuentes en hombres que en mujeres y se correlacionan estrechamente con un antecedente de tabaquismo; tienden a **aparecer centralmente en bronquios de gran tamaño** y, finalmente, se extienden a los ganglios hiliares locales, aunque se diseminan fuera del tórax más tarde que otros tipos histológicos. Las lesiones grandes pueden experimentar necrosis central y producir **cavitación**. Las lesiones preneoplásicas que preceden, y habitualmente acompañan, al carcinoma escamoso invasivo están bien caracterizadas. Con frecuencia, los carcinomas escamosos están precedidos, durante años, por **metaplasia o displasia escamosa** en el epitelio bronquial, que después se transforma en **carcinoma *in situ***, una fase que puede durar varios años (fig. 12-45). En la actualidad, se pueden identificar células atípicas en los frotis citológicos del esputo o en el líquido del lavado bronquial o el cepillado, aunque la lesión sea asintomática e indetectable en las radiografías. Finalmente, la pequeña neoplasia alcanza una fase sintomática, en la que una masa tumoral bien definida comienza a obstruir la luz de un bronquio de gran tamaño, con frecuencia produciendo atelectasia distal e infección. Simultáneamente, la lesión invade el tejido pulmonar circundante (fig. 12-45, A). Histológicamente, estos tumores varían desde neoplasias escamosas bien diferenciadas que muestran perlas de queratina (fig. 12-46, B) y puentes intercelulares hasta neoplasias mal diferenciadas que solo tienen características escamosas residuales mínimas.

Los **adenocarcinomas** pueden ser lesiones centrales, como la variante escamosa, pero suelen tener una **localización más periférica**, en muchos casos con una cicatriz central. Los adenocarcinomas son el tipo de cáncer de pulmón más frecuente en mujeres y no fumadores. En general, los adenocarcinomas crecen lentamente y dan lugar a masas más pequeñas que otros subtipos, pero tienden a ocasionar metástasis diseminadas en estadios precoces. El estudio histológico

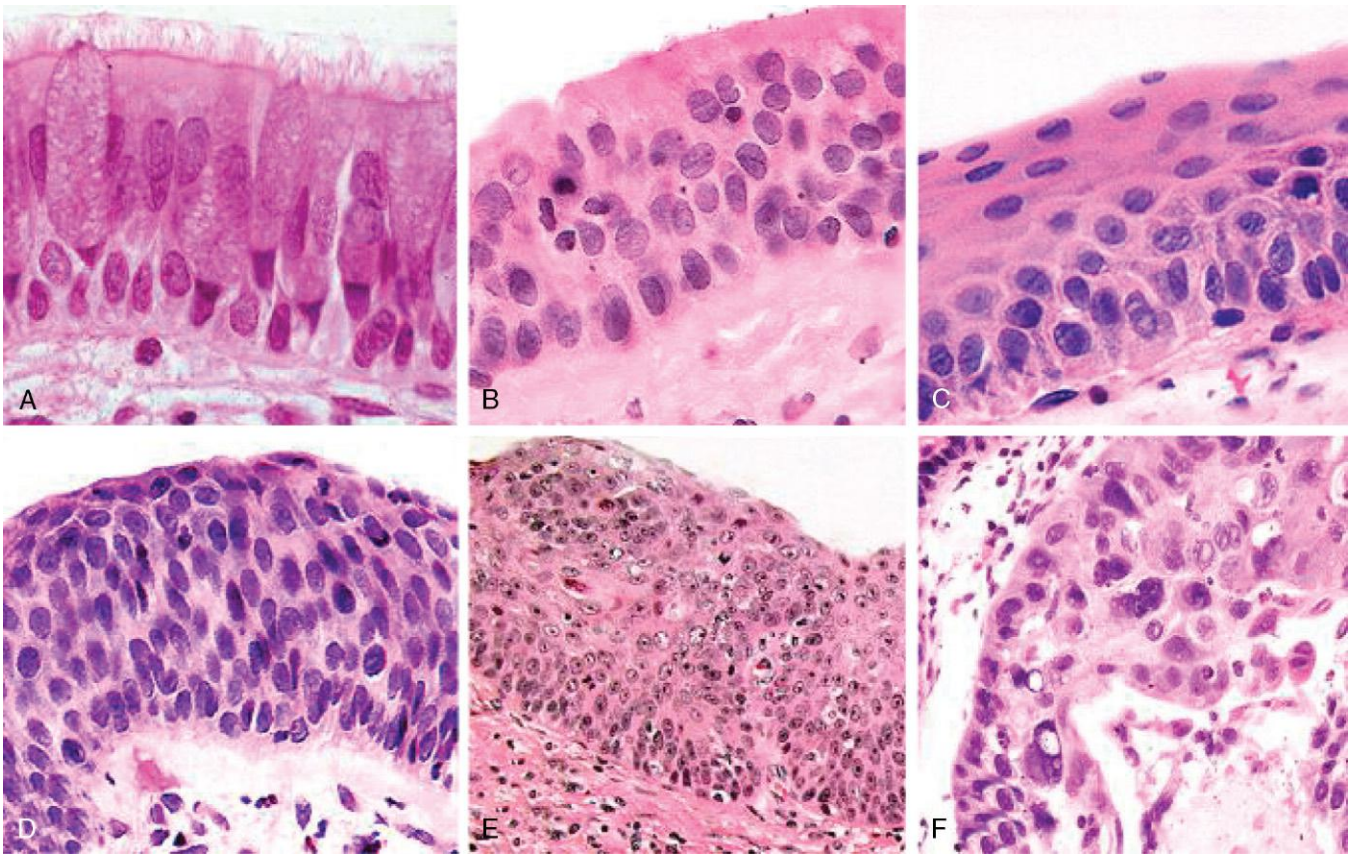


Figura 12-45 Las lesiones precursoras de los carcinomas epidermoides pueden preceder a la aparición del tumor invasivo en varios años. **A-C.** Entre los cambios más tempranos (y «leves») del epitelio respiratorio lesionado por el tabaquismo se encuentran la hiperplasia de las células caliciformes (**A**) y la de las células basales (células de reserva) (**B**), y la metaplasia escamosa (**C**). **D.** Otras alteraciones más ominosas son la aparición de displasia escamosa, que se caracteriza por la presencia de un epitelio escamoso alterado con pérdida de la polaridad nuclear, hiperchromasia nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas. **E y F.** A su vez, la displasia escamosa puede progresar en las fases de displasia leve, moderada y grave. El carcinoma *in situ* (CIS) (**E**) es la fase que precede inmediatamente al carcinoma escamoso invasivo (**F**) y, aparte de la ausencia de rotura de la membrana basal en el CIS, las características citológicas son similares a las del carcinoma desarrollado. Salvo que se trate, el CIS progresará, finalmente, hasta un cáncer invasivo.

(A-E, por cortesía del Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas. F, reproducido con autorización a partir de Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al [eds]: World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. Heidelberg, Springer, 1999.)

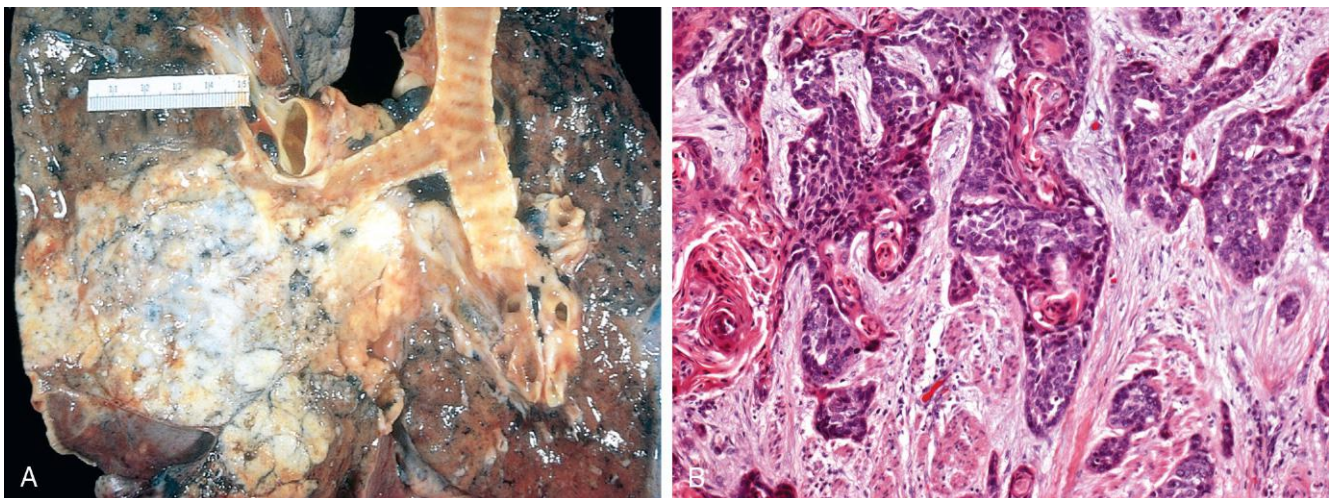


Figura 12-46 **A.** El carcinoma epidermoide pulmonar suele debutar como una masa central (hiliar) y crece por contigüidad hacia el parénquima periférico, según se observa en este ejemplo. **B.** Carcinoma epidermoide bien diferenciado con queratinización y perlas córneas.

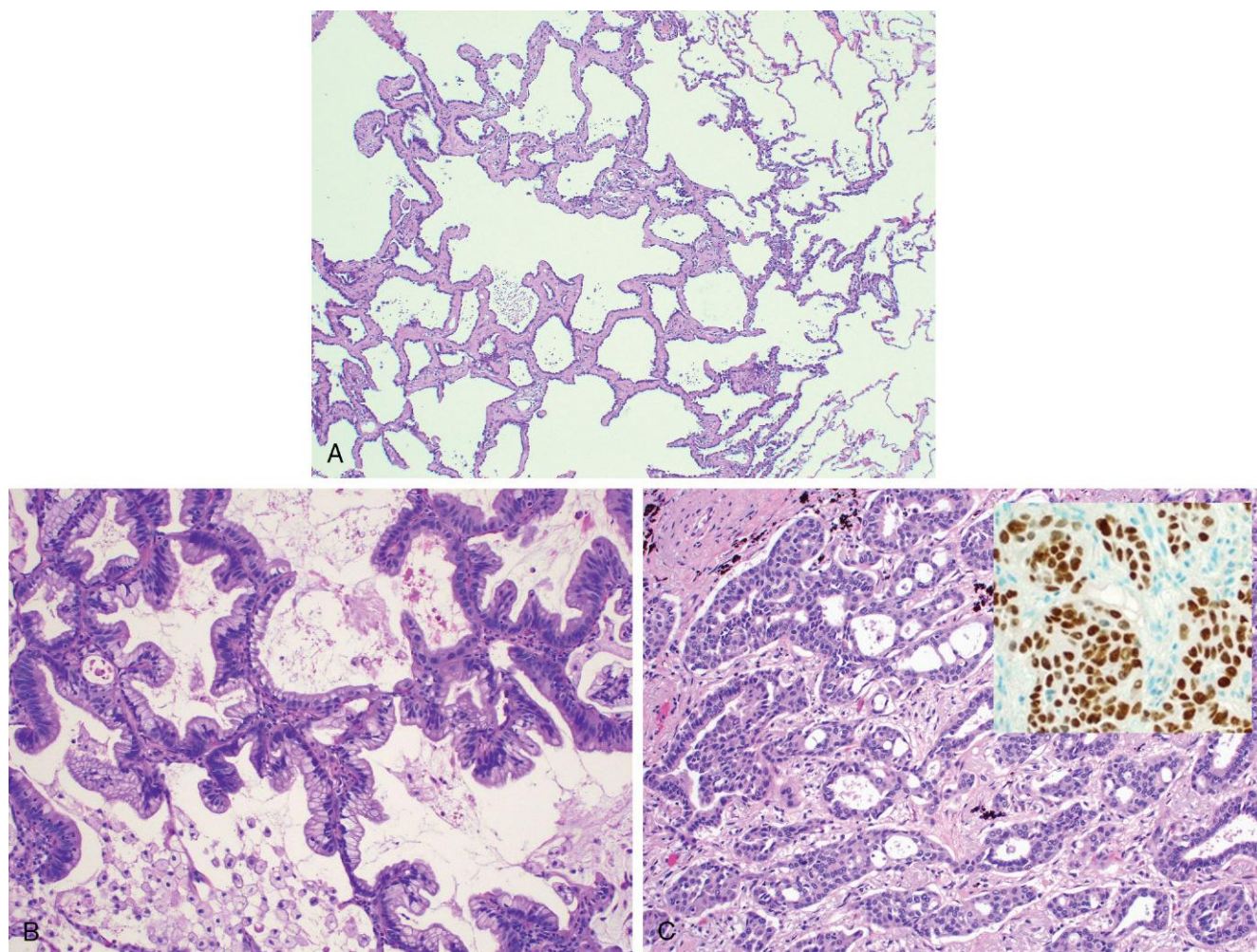


Figura 12-47 Lesiones glandulares pulmonares. **A.** Hiperplasia adenomatosa con atipia con epitelio cúbico y una ligera fibrosis intersticial. **B.** Adenocarcinoma *in situ*, subtipo mucinoso, que muestra un crecimiento característico siguiendo los tabiques alveolares preexistentes, sin infiltración. **C.** Adenocarcinoma que forma glándulas; el recuadro pequeño muestra la positividad para el factor de transcripción tiroideo I (TTF-I), que se observa en la mayor parte de los adenocarcinomas de pulmón.

puede revelar muchos patrones, entre los que se encuentran el **acinar (formador de glándulas)** (fig. 12-47, C), el **papilar**, el **mucinoso** (antes carcinoma bronquioloalveolar mucinoso, que suele ser multifocal y puede cursar como una consolidación parecida a una neumonía) y el **sólido**. Para diagnosticar la variante sólida, es preciso demostrar la producción de mucina intracelular con técnicas especiales de tinción para establecer que se trata de un adenocarcinoma.

Aunque pueden existir focos de metaplasia y displasia escamosa en el epitelio proximal a un adenocarcinoma extirpado, estas lesiones no se consideran precursoras de este tumor. Se cree que el posible precursor de esta neoplasia es la **hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)** (fig. 12-47, A), que evoluciona a adenocarcinoma *in situ* (AIS; antes llamado carcinoma bronquioloalveolar), adenocarcinoma mínimamente invasivo (tumores menores de 3 cm, cuyo componente infiltrante mide 5 mm o menos) y adenocarcinoma infiltrante (tumor de cualquier tamaño que invade más de 5 mm). En el estudio microscópico, la HAA se reconoce como un foco bien delimitado de proliferación epitelial (con un espesor de hasta 5 mm) constituido por células cúbicas a cilíndricas bajas, en las que se reconoce atipia citológica en grado variable, con hiperchromatismo nuclear,

pleomorfismo y nucléolos llamativos, aunque sin alcanzar el grado propio del adenocarcinoma. Los análisis genéticos han demostrado que las lesiones de la HAA son monoclonales y comparten muchas de las alteraciones moleculares propias del adenocarcinoma (p. ej., mutaciones de KRAS).

El **adenocarcinoma *in situ* (AIS)**, antes llamado **carcinoma bronquioloalveolar**, suele afectar a las porciones periféricas del pulmón como un nódulo solitario. **Las características clave del AIS son un diámetro de 3 cm o inferior, el crecimiento siguiendo estructuras preexistentes y la conservación de la arquitectura alveolar** (fig. 12-47, B). Las células tumorales, que pueden ser mucinosas, no mucinosas o mixtas, crecen formando una capa única que sigue los tabiques alveolares y que sirve como andamiaje (este patrón de crecimiento se ha llamado «lepídico», porque las células tumorales recuerdan a mariposas paradas sobre una verja). Por definición, en el AIS no se destruye la arquitectura alveolar ni se infiltra el estroma con desmoplasia, porque estos rasgos obligarían a diagnosticar un adenocarcinoma franco. Siguiendo la analogía con la secuencia adenoma-carcinoma en colon, se propone que algunos adenocarcinomas infiltrantes de pulmón pueden originarse siguiendo una secuencia

HAA-AIS-adenocarcinoma infiltrante. Los estudios de modelos de lesión pulmonar en ratones han identificado una población de células pluripotenciales en la unión del conducto bronquioloalveolar, que se han llamado células madre bronquioloalveolares (CMBA). Cuando se produce una lesión pulmonar periférica, estas CMBA pluripotenciales se expanden y sustituyen a las células normales (células de Clara bronquiales y células alveolares) de esta región, lo que facilita la regeneración epitelial. Se ha planteado la posibilidad de que las CMBA pueden sufrir el acontecimiento oncogénico inicial (p. ej., mutación somática de *KRAS*) que les permite escapar de los mecanismos de los «puntos de control» normales y dar origen al adenocarcinoma pulmonar.

Los **carcinomas de células grandes** son tumores epiteliales malignos indiferenciados que carecen de las características histológicas del carcinoma de células pequeñas y de diferenciación glandular o escamosa. Típicamente, las células tienen núcleos grandes, nucléolos prominentes y una cantidad moderada de citoplasma. Los carcinomas de células grandes probablemente representen carcinomas escamosos o adenocarcinomas que están tan indiferenciados que ya no pueden reconocerse mediante microscopía óptica. Sin embargo, en lo relativo a la ultraestructura, es frecuente que exista una diferenciación glandular o escamosa mínima.

Generalmente, los **carcinomas de células pequeñas pulmonares (CCPP)** aparecen como **masas de localización central** de color gris pálido, con extensión hacia el parénquima pulmonar, y afectación temprana de los ganglios hiliares y mediastínicos. Estos cánceres están formados por células tumorales de forma redonda a fusiforme, citoplasma escaso y cromatina finamente granular. Con frecuencia se observan figuras mitóticas (fig. 12-48). A pesar de la denominación de **pequeñas**, el tamaño de las células neoplásicas suele ser dos veces mayor

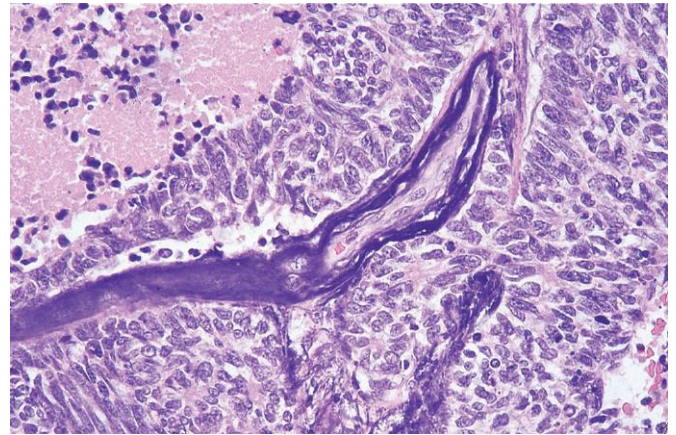


Figura 12-48 Carcinoma de células pequeñas densamente basófilas y áreas de necrosis (superior izquierda). Obsérvese la tinción basófila de las paredes vasculares por la incrustación del ADN de las células tumorales necróticas (efecto Azzopardi).

que el de los linfocitos en reposo. De forma invariable hay necrosis, que puede ser extensa. Las células tumorales son muy frágiles y, con frecuencia, muestran fragmentación y «artefacto de aplastamiento» en las muestras de biopsia pequeñas. Otra característica de los carcinomas microcíticos, que se aprecia mejor en las muestras citológicas, es el amoldamiento nuclear por la estrecha posición de las células tumorales que tienen un citoplasma escaso. Estos tumores expresan diversos marcadores neuroendocrinos (tabla 12-8), además de secretar multitud de hormonas polipeptídicas que pueden producir síndromes paraneoplásicos (v. más adelante).

Tabla 12-8 Comparación del carcinoma pulmonar de células pequeñas (CCPP) con el carcinoma pulmonar no de células pequeñas (CNCPP)

Característica	CCPP	CNCPP
Histología	Citoplasma escaso, núcleos hiperromáticos pequeños con patrón de cromatina fina, nucléolos poco evidentes, láminas difusas de células	Citoplasma abundante, núcleos pleomorfos con patrón de cromatina grueso, nucléolos con frecuencia prominentes, arquitectura glandular o escamosa
Marcadores neuroendocrinos Por ejemplo, gránulos con núcleo denso en la microscopía electrónica; expresión de cromogranina, enolasa neuronal específica y sinaptofisina	Habitualmente presentes	Habitualmente ausentes
Marcadores epiteliales Antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembrionario y filamentos intermedios de citoqueratina	Presentes	Presentes
Mucina	Ausente	Presente en los adenocarcinomas
Producción de hormonas peptídicas	Corticotropina, hormona antidiurética, péptido liberador de gastrina, calcitonina	Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTH-rp) en el carcinoma escamoso
Alteraciones de los genes supresores tumorales		
Deleciones de 3p	>90%	>80%
Mutaciones de RB	~90%	~20%
Mutaciones de <i>p16/CDKN2A</i>	~10%	>50%
Mutaciones de <i>p53</i>	>90%	>50%
Alteraciones de oncogenes dominantes		
Mutaciones de <i>KRA</i>	Infrecuentes	~30% (adenocarcinomas)
Mutaciones de <i>EGFR</i>	Ausentes	~20% (adenocarcinomas, no fumadores, mujeres)
Reordenamientos ALK	Ausentes	4-6% adenocarcinomas, no fumadores, a menudo tienen una morfología en anillo de sello
Respuesta a la quimioterapia y la radioterapia	Respuesta con frecuencia completa, pero se produce recidiva invariablemente	Respuesta completa infrecuente

Sobre los **patrones combinados** no es necesario realizar ningún comentario adicional, aunque cabe señalar que una significativa minoría de carcinomas broncogénos muestra más de una línea de diferenciación celular, a veces varias (v. tabla 12-7), lo que indica que todos proceden de una célula progenitora pluripotencial.

Para todas estas neoplasias se puede seguir la afectación de cadenas sucesivas de ganglios alrededor de la carina, en el mediastino, y en las regiones del cuello (ganglios escalenos) y supraclavicular, y, antes o después, metástasis a distancia. La afectación del ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) es particularmente característica y a veces llama la atención sobre la existencia de un tumor primario oculto. Estos cánceres, cuando están avanzados, con frecuencia se extienden hacia los espacios pericárdico o pleural, con lo que producen inflamación y derrames. Pueden comprimir o infiltrar la vena cava superior y provocar congestión venosa o un síndrome de la vena cava totalmente desarrollado (v. capítulo 9). Las neoplasias apicales pueden invadir el plexo braquial o el simpático cervical y producir un intenso dolor en la distribución del nervio cubital o causar el síndrome de Horner (enoftalmos homolateral, ptosis, miosis y anhidrosis). Estas neoplasias apicales a veces se denominan **tumores de Pancoast**, y la combinación de hallazgos clínicos se conoce como síndrome de Pancoast. Con frecuencia, el tumor de Pancoast se acompaña de destrucción de la primera y segunda costillas, y a veces de las vértebras torácicas. Al igual que para otros cánceres, se han establecido categorías TNM (del inglés *tumor-node-metastasis*, «tumor-ganglio-metástasis») que indican el tamaño y la diseminación de la neoplasia primaria.

Curso clínico

Los carcinomas de pulmón son lesiones silentes e insidiosas que la mayoría de las veces se diseminan hasta ser irresecables antes de producir síntomas. En algunos casos, la tos y la expectoración crónicas resultan llamativas sobre una enfermedad reseca y todavía localizada. Cuando aparecen disfonía, dolor torácico, el síndrome de la vena cava superior, derrame pericárdico pleural, o una atelectasia o neumonitis segmentaria persistente, el pronóstico es sombrío. Con demasiada frecuencia, el tumor se manifiesta con síntomas debidos a su diseminación metastásica hacia el encéfalo (cambios mentales o neurológicos), el hígado (hepatomegalia) o los huesos (dolor). Aunque las glándulas suprarrenales pueden estar casi obliteradas por la enfermedad metastásica, la insuficiencia corticosuprarrenal (enfermedad de Addison) es infrecuente, ya que suelen persistir suficientes islas de células corticales como para mantener la función suprarrenal.

En conjunto, los CNCP tienen mejor pronóstico que los CCPP. Cuando los CNCP (carcinomas escamosos o adenocarcinomas) se detectan antes de la extensión metastásica o local, es posible la curación mediante lobectomía o neumectomía. Por otro lado, los CCPP invariablemente se han extendido en el momento en el que se detectan por primera vez, aun cuando el tumor primario parezca pequeño y localizado. Por tanto, la resección quirúrgica no es un tratamiento viable. Son muy sensibles a la quimioterapia, pero invariablemente se produce su recidiva. La mediana de la supervivencia, incluso con tratamiento, es de 1 año.

En general, se ha estimado que el 3-10% de los pacientes con cáncer de pulmón presentan *síndromes paraneoplásicos* clínicamente evidentes, entre los que se encuentran: 1) hipercalcemia producida por la secreción de un péptido relacionado con la hormona paratiroidea (las lesiones osteolíticas también pueden producir hipercalcemia, aunque esto no sería un síndrome paraneoplásico [v. capítulo 5]); 2) síndrome de Cushing (por un aumento de la

producción de corticotropina); 3) síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; 4) síndromes neuromusculares, como síndrome miasténico, neuropatía periférica y polimiositis; 5) acropaquia y osteoartropatía pulmonar hipertrófica, y 6) alteraciones de la coagulación, como tromboflebitis migratoria, endocarditis no bacteriana y coagulación intravascular diseminada. También se ha documentado, mediante diversos análisis, la secreción de calcitonina y de otras hormonas ectópicas, aunque estos productos no suelen producir síntomas diferenciados. Generalmente, la hipercalcemia se encuentra en las neoplasias escamosas, y los síndromes hematológicos, en los adenocarcinomas. Los demás síndromes son mucho más frecuentes en las neoplasias de células pequeñas, aunque abundan las excepciones.

RESUMEN

Carcinomas pulmonares

- Los cuatro subtipos histológicos principales son adenocarcinomas (el más frecuente) y carcinomas epidermoide, de células grandes y de células pequeñas.
- Todos estos tumores son distintos clínicamente y genéticamente. Los CCPP se tratan con quimioterapia, porque casi todos tienen ya metástasis en el momento del diagnóstico. Los demás carcinomas se pueden curar con cirugía cuando están limitados al pulmón. La poliquimioterapia es otra opción, además de los tratamientos anti-EGFR para los adenocarcinomas que tienen mutaciones de EGFR y los inhibidores de ALK para los que tienen esta mutación.
- El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón; en mujeres y pacientes no fumadores, el adenocarcinoma es el más frecuente.
- Entre las lesiones precursoras se encuentran displasia escamosa (en el carcinoma epidermoide) y la hiperplasia adenomatosa con atipia y el AIS (antes llamado carcinoma bronquioloalveolar) (para algunos adenocarcinomas).
- En la actualidad, los tumores de 3 cm o menos caracterizados por un crecimiento puro siguiendo las estructuras preexistentes (patrón lepidico) sin infiltración del estroma han pasado a denominarse AIS.
- Los cánceres de pulmón, sobre todo los CCPP, pueden ocasionar *síndromes paraneoplásicos*.

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son malignos y están constituidos por células que contienen gránulos de neurosecreción con núcleo denso en el citoplasma y que, con menos frecuencia, pueden secretar polipéptidos con actividad hormonal. Se clasifican en carcinoides típicos (bajo grado) y atípicos (grado intermedio); a menudo, ambas lesiones son resecales y curables. En ocasiones forman parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple (v. capítulo 19). Los carcinoides bronquiales aparecen a una edad temprana (media 40 años) y representan aproximadamente el 5% de todas las neoplasias pulmonares.

MORFOLOGÍA

La mayor parte de los carcinoides se originan en los bronquios principales y crecen adoptando uno de dos patrones: 1) una masa intraluminal esférica polipoidea y obstructiva (fig. 12-49, A), o 2) una placa mucosa que penetra la pared bronquial para

extenderse a modo de abanico por el tejido peribronquial —denominada lesión en cuello de camisa—. Incluso estas lesiones penetrantes empujan hacia la sustancia pulmonar siguiendo un frente amplio y están razonablemente bien delimitadas. Los carcinoides periféricos son menos frecuentes. Aunque el 5-15% de los carcinoides han provocado metástasis en los ganglios hiliares en el momento de presentación, las metástasis a distancia son infrecuentes. Histológicamente, los **carcinoides típicos**, como sus equivalentes en el tubo gastrointestinal, están constituidos por nidos de células uniformes que tienen núcleos redondeados regulares con cromatina en «sal y pimienta», mitosis infrecuentes o ausentes y escaso pleomorfismo (fig. 12-49, B). Los **tumores carcinoides atípicos** tienen más mitosis (aunque menos que los carcinomas de células pequeñas o grandes) y necrosis focal. Los tumores atípicos se asocian a una mayor incidencia de metástasis ganglionares o a distancia que los carcinoides típicos. A diferencia de lo que sucede en los carcinoides típicos, en el 20-40% de los atípicos se demuestran mutaciones de *TP53*. **El carcinóide típico y atípico, y el carcinoma de células pequeñas pueden ser interpretados como un continuo de agresividad histológica y creciente potencial maligno en el espectro de las neoplasias neuroendocrinas pulmonares.**

La mayor parte de los tumores carcinoides se manifiestan con signos o síntomas asociados al crecimiento intraluminal (es decir, producen tos, hemoptisis e infecciones pulmonares y bronquiales de repetición). Los tumores periféricos suelen ser asintomáticos y se descubren de forma incidental en una radiografía de tórax. Es raro que produzcan el *síndrome carcinoide*, caracterizado por ataques intermitentes de diarrea, enrojecimiento y cianosis. La supervivencia descrita a los 5 y 10 años de los carcinoides típicos supera el 85%, pero estas cifras se reducen al 56 y 35% respectivamente, en el caso de los carcinoides atípicos. Solo el 5% de los pacientes con la forma más agresiva de tumor neuroendocrino pulmonar —CCPP—, sobreviven 10 años.

LESIONES PLEURALES

La afectación patológica de la pleura es, con escasas excepciones, una complicación secundaria de alguna enfermedad pulmonar subyacente. Las infecciones secundarias y las adherencias

pleurales son hallazgos particularmente frecuentes en la autopsia. Entre los principales trastornos primarios se encuentran: 1) infecciones bacterianas intrapleurales primarias, y 2) una neoplasia primaria de la pleura conocida como *mesotelioma*.

Derrame pleural y pleuritis

El derrame pleural (presencia de líquido en el espacio pleural) puede ser un trasudado o un exudado. Un derrame pleural que es un trasudado se denomina *hidrotórax*. El hidrotórax por ICC probablemente sea la causa más frecuente de la acumulación de líquido en la cavidad pleural. Un exudado, que se caracteriza por un contenido en proteínas $>2,9$ g/dl y, con frecuencia, células inflamatorias, es indicativo de pleuritis. Las cuatro causas principales de *exudado pleural* son: 1) invasión microbiana por extensión directa de una infección pulmonar o por diseminación hematogénica (*pleuritis supurativa o empiema*); 2) cáncer (carcinoma pulmonar, neoplasias metastásicas en el pulmón o en la superficie pleural, mesotelioma); 3) infarto pulmonar, y 4) pleuritis vírica. Otras causas menos frecuentes de derrame pleural exudativo son el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la uremia y la cirugía torácica previa. Normalmente, los derrames malignos son grandes y, con frecuencia, hemorrágicos (*pleuritis hemorrágica*). El estudio citológico puede mostrar células malignas e inflamatorias.

Sea cual sea la causa, los trasudados y los exudados serosos habitualmente se reabsorben sin efectos residuales si se controla la causa precipitante o si esta desaparece. Por el contrario, los derrames fibrinosos, hemorrágicos y supurativos pueden producir una organización fibrosa, que da lugar a adherencias o a un engrosamiento pleural difuso y, a veces, a calcificaciones de mínimas a masivas.

Neumotórax, hemotórax y quilotórax

El término *neumotórax* se refiere a la presencia de aire o de otro gas en el espacio pleural. Puede aparecer en adultos jóvenes aparentemente sanos, habitualmente hombres, sin una neopatía conocida (neumotórax simple o espontáneo), o como consecuencia de un trastorno torácico pulmonar (neumotórax secundario), como el enfisema o una fractura costal. El neumotórax secundario es secundario a la rotura de cualquier lesión pulmonar situada cerca de la superficie pleural, lo que permite que el aire inspirado acceda a la cavidad pleural. Entre estas lesiones pulmonares se encuentran el enfisema, el absceso pulmonar,

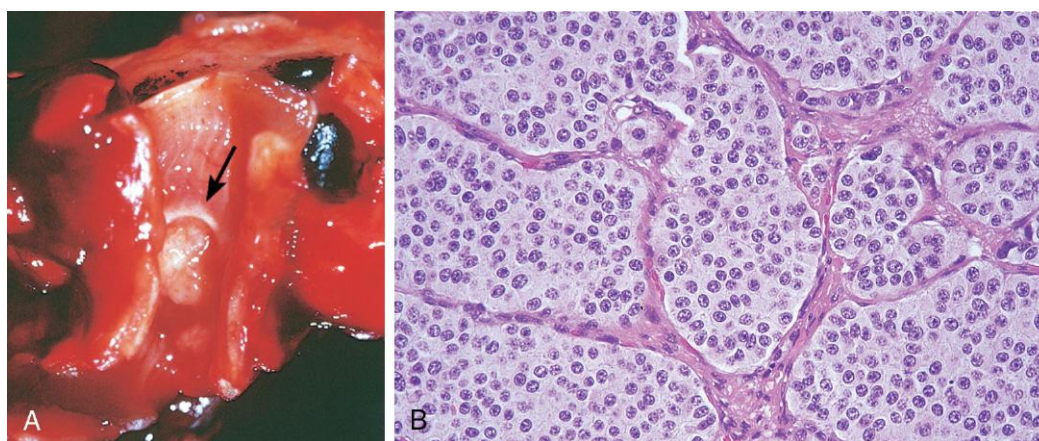


Figura 12-49 A. Carcinóide bronquial que crece como una masa esférica pálida (flecha) que protruye hacia la luz del bronquio. B. El aspecto histológico muestra núcleos pequeños, redondeados y uniformes, así como un citoplasma moderado.

(Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois.)

la tuberculosis, el carcinoma y otros muchos procesos menos frecuentes. El soporte ventilatorio mecánico con presión elevada puede también provocar un neumotórax secundario.

El neumotórax puede tener varias posibles complicaciones. Una extravasación con mecanismo valvular puede crear un neumotórax a tensión que desplace el mediastino. Es posible que se produzca un deterioro de la circulación pulmonar, que podría llegar a ser mortal. Si la extravasación se sella y el pulmón no se expande en pocas semanas (espontáneamente o por una intervención médica o quirúrgica), se puede producir tanta cicatrización que impida su completa reexpansión. En estos casos, se acumula líquido seroso en la cavidad pleural y crea un hidroneumotórax. Con el colapso prolongado, el pulmón se hace vulnerable a la infección, al igual que la cavidad pleural cuando persiste la comunicación entre la cavidad y el pulmón. Por tanto, el empiema es una importante complicación del neumotórax (pionemotórax).

El *hemotórax*, que es la acumulación de sangre completa (al contrario que el derrame hemorrágico) en la cavidad pleural, es una complicación de la rotura de un aneurisma de la aorta intratorácica y casi siempre resulta mortal. En el hemotórax, a diferencia de lo que ocurre en los derrames pleurales hemorrágicos, la sangre se coagula dentro de la cavidad pleural.

El *quilotórax* es una acumulación pleural de líquido linfático lechoso que contiene microglóbulos de lípidos. El volumen total del líquido puede no ser grande, pero el quilotórax casi siempre es importante, porque implica la obstrucción de los conductos linfáticos principales, habitualmente por un cáncer intratorácico (p. ej., neoplasia mediastínica primaria o secundaria, como un linfoma).

Mesotelioma maligno

El mesotelioma maligno es el infrecuente cáncer de las células mesoteliales, que suele originarse en la pleura parietal o visceral, aunque también aparece, con mucha menos frecuencia, en el peritoneo y el pericardio. Ha adquirido mucha importancia porque se relaciona con la exposición ocupacional al amianto en el aire. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con este cáncer tiene antecedentes de exposición a dicho mineral. Los que trabajan directamente con él (en astilleros, en minas o con aislantes) tienen mayor riesgo, aunque han aparecido mesoteliomas malignos en personas cuya única exposición se producía porque vivían cerca de una fábrica en la que se trabajaba con amianto o por ser familiar de un trabajador de este mineral. El período de latencia para la aparición de un mesotelioma maligno es prolongado, con frecuencia de 25 a 40 años después de la exposición inicial al amianto, lo que indica que son necesarios múltiples fenómenos genéticos somáticos para la conversión neoplásica de una célula mesotelial. Como se ha señalado antes, *la combinación de tabaquismo y exposición al amianto aumenta mucho el riesgo de desarrollar un carcinoma pulmonar, pero no incrementa el riesgo de presentar un mesotelioma maligno.*

MORFOLOGÍA

Los mesoteliomas malignos con frecuencia están precedidos por **fibrosis pleural extensa y formación de placas extensas**, que se observan fácilmente en cortes de tomografía computarizada. Estos tumores comienzan en una zona localizada y, con el paso del tiempo, se extienden mucho, por crecimiento directo o por diseminación difusa a las superficies pleurales. En la autopsia, el pulmón afectado **típicamente está revestido por una capa de tumor firme, de color amarillo-blancuzco y a veces gelatinosa** que oblitera el espacio pleural (fig. 12-50). Las metástasis a distancia son infrecuentes. La neoplasia puede invadir directamente la pared

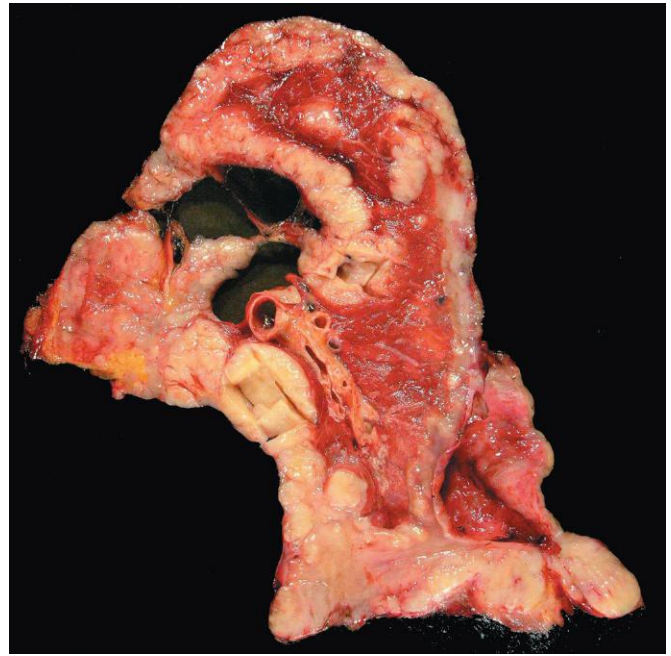


Figura 12-50 Mesotelioma maligno. Obsérvese el tumor pleural grueso, firme y blanco que reviste este pulmón cortado.

torácica o el tejido pulmonar subpleural. Las células mesoteliales normales son bifásicas y dan lugar a las células de revestimiento pleural, así como al tejido fibroso subyacente. Por tanto, histológicamente, los mesoteliomas malignos siguen uno de los siguientes tres patrones: 1) **epitelial**, en el que células cúbicas tapizan espacios tubulares y microquísticos, hacia los cuales se proyectan pequeños brotes capilares; este es el patrón más frecuente y también el que tiene mayor probabilidad de ser confundido con un adenocarcinoma pulmonar; 2) **sarcomatoide**, en el que células fusiformes, y a veces de aspecto fibroblástico, crecen en láminas mal definidas, y 3) **bifásico**, que tiene zonas sarcomatoides y epitelioideas.

El amianto no se elimina ni se metaboliza en el pulmón, por lo que las fibras permanecen en el cuerpo de por vida. Por ello, después de la exposición, durante toda la vida hay un riesgo que no disminuye con el tiempo (al contrario que con el tabaquismo, en el que el riesgo se reduce después del abandono de hábito tabáquico). Se ha propuesto que las fibras de amianto se acumulan preferentemente cerca de la capa de células mesoteliales, donde generan especies reactivas del oxígeno que dañan el ADN y mutaciones potencialmente oncógenas. En los mesoteliomas malignos se han observado mutaciones somáticas de dos genes supresores tumorales (*p16/CDKN2A* en el cromosoma 9p21 y *NF2* en el locus cromosómico 22q12).

LESIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Infecciones agudas

Las infecciones agudas de las vías respiratorias altas se encuentran entre las enfermedades más frecuentes que afectan al ser humano y la mayoría de las veces se manifiestan como un «catarro común». Las características clínicas son bien conocidas por

todos: congestión nasal acompañada de secreción acuosa; estornudos; garganta seca, rasposa y dolorida, y un ligero aumento de la temperatura, que es más pronunciado en niños pequeños. Los patógenos más frecuentes son los rinovirus, aunque se han observado coronavirus, el virus sincitial respiratorio, los virus de la parainfluenza y de la gripe, adenovirus, enterovirus y, a veces, incluso, estreptococos β -hemolíticos del grupo A. En un número significativo de casos (en torno al 40%) no se puede determinar la causa; tal vez se descubran nuevos virus. La mayor parte de estas infecciones se producen en otoño e invierno y son agudas (habitualmente duran 1 semana o menos). En una pequeña proporción de casos, el catarro se puede complicar por la aparición de una otitis media o una sinusitis de causa bacteriana.

Además del catarro común, las infecciones del aparato respiratorio superior se pueden manifestar como síntomas y signos localizados en la faringe, la epiglotis o la laringe. La *faringitis aguda*, que se manifiesta por dolor de garganta, puede estar producida por muchos gérmenes. Con frecuencia, la faringitis leve con hallazgos físicos mínimos acompaña al catarro y es la forma más frecuente de faringitis. Se producen formas más graves con amigdalitis, asociadas a una marcada hiperemia y exudados, en las infecciones por estreptococos β -hemolíticos y adenovirus. Es importante reconocer y tratar precozmente la amigdalitis estreptocócica, debido a su capacidad de producir abscesos periamigdalinos («angina»), así como glomerulonefritis postestreptocócica y fiebre reumática aguda. El virus Coxsackie A puede producir vesículas y úlceras faríngeas (herpangina). La mononucleosis infecciosa, producida por el virus de Epstein-Barr (VEB), es una causa importante de faringitis y recibe el nombre de «enfermedad del beso» —el cual refleja el modo habitual de transmisión en personas no expuestas previamente—.

La *supraglotitis bacteriana* aguda es un síndrome predominante en niños pequeños que tienen una infección de la epiglotis por *H. influenzae*, en la que el dolor y la obstrucción de las vías respiratorias son los principales hallazgos. El inicio es súbito. El hecho de no determinar la necesidad de mantener una vía respiratoria abierta en un niño con esta enfermedad puede resultar mortal. La aparición de la vacunación contra *H. influenzae* ha reducido mucho la incidencia de esta enfermedad.

La *laringitis aguda* puede estar producida por la inhalación de irritantes o por reacciones alérgicas. Asimismo, puede estar causada por los gérmenes que producen el catarro común y, habitualmente, afectan a la faringe y a las vías respiratorias nasales, además de a la laringe. Se deben mencionar brevemente dos formas infrecuentes pero importantes de laringitis: *tuberculosa* y *diftérica*. La primera es, casi siempre, la consecuencia de una tuberculosis activa prolongada, durante la cual se expectora esputo infectado. Afortunadamente, la laringitis diftérica es poco frecuente por la inmunización generalizada de los niños pequeños frente a la toxina diftérica. Después de su inhalación, *Corynebacterium diphtheriae* se implanta en la mucosa de las vías respiratorias altas y elabora una potente exotoxina que produce necrosis del epitelio de la mucosa, acompañada de un exudado fibrinopurulento denso que crea la clásica pseudomembrana superficial de color gris sucio de la difteria. Los principales riesgos de esta infección son el desprendimiento y la aspiración de la pseudomembrana (que produce obstrucción de las vías respiratorias principales), y la absorción de las exotoxinas bacterianas (que causa miocarditis, neuropatía periférica o lesión de otros tejidos).

En los niños, el virus de la parainfluenza es la causa más frecuente de laringotraqueobronquitis, conocida popularmente como *crup*, aunque otros gérmenes, como el virus sincitial respiratorio, también pueden producir esta enfermedad. Aunque es autolimitada, la laringotraqueobronquitis puede producir un aterrador estridor inspiratorio, y una tos seca y persistente. En algunos casos, la reacción inflamatoria laríngea puede estrechar tanto las vías respiratorias que es posible que provoque

insuficiencia respiratoria. Las infecciones víricas del aparato respiratorio superior predisponen al paciente a la infección bacteriana secundaria, particularmente por estafilococos, estreptococos y *H. influenzae*.

Carcinoma nasofaríngeo

Esta infrecuente neoplasia debe describirse por: 1) su intensa asociación epidemiológica con el VEB, y 2) la elevada frecuencia de esta forma de cáncer en los chinos, lo que plantea la posibilidad de que exista una oncogenia vírica sobre un trasfondo de susceptibilidad genética. El VEB infecta al paciente, primero, replicándose, en el epitelio nasofaríngeo y, después, infectando los linfocitos B de las amígdalas próximas. En algunas personas, esto produce transformación de las células epiteliales. Al contrario de lo que ocurre en el linfoma de Burkitt (v. capítulo 11), otro tumor asociado al VEB, el genoma del VEB, se encuentra en prácticamente todos los carcinomas nasofaríngeos, incluidos los que aparecen fuera de las zonas endémicas de Asia.

Las tres variantes histológicas son los carcinomas escamosos queratinizante y no queratinizante, y el indiferenciado; este último es el más frecuente y el que tiene una relación más estrecha con el VEB. La neoplasia indiferenciada se caracteriza por grandes células epiteliales con límites celulares indefinidos (crecimiento «sincitial») y prominentes nucléolos eosinófilos. Se debe recordar que, en la mononucleosis infecciosa, el VEB infecta directamente los linfocitos B, después de lo cual una marcada proliferación de linfocitos T reactivos produce linfocitosis atípica, que se observa en la sangre periférica, y un aumento del tamaño de los ganglios linfáticos (v. capítulo 11). De forma similar, en los carcinomas nasofaríngeos con frecuencia es posible observar una marcada infiltración de linfocitos maduros. Por tanto, estas neoplasias se denominan «linfoepiteliomas» —un término erróneo, ya que los linfocitos no forman parte del proceso neoplásico, y los tumores no son benignos—. La presencia de células neoplásicas grandes sobre un fondo de linfocitos reactivos puede producir un aspecto similar al de los linfomas no hodgkinianos, por lo que pueden ser necesarias tinciones inmunohistoquímicas para demostrar la naturaleza epitelial de las células malignas. Los carcinomas nasofaríngeos provocan invasión local, se extienden hasta los ganglios linfáticos cervicales y después metastatizan hacia localizaciones distantes. Tienden a ser radiosensibles, y se han descrito tasas de supervivencia a los 5 años del 50%, incluso en casos de cánceres avanzados.

Tumores laríngeos

En la laringe se pueden producir tanto diversas lesiones neoplásicas como neoplasias benignas y malignas de origen epitelial y mesenquimatosas, aunque solo los nódulos de las cuerdas vocales, los papilomas y los carcinomas escamosos son suficientemente frecuentes como para justificar un comentario. En todas estas enfermedades el síntoma inicial más frecuente es la disfonía.

Lesiones no malignas

Los *nódulos de las cuerdas vocales* («pólipos») son protrusiones hemisféricas lisas (habitualmente de menos de 0,5 cm de diámetro) localizadas, la mayoría de las veces, en las cuerdas vocales verdaderas. Los nódulos están formados por tejido fibroso y revestidos por una mucosa escamosa estratificada que suele estar intacta, aunque es posible que se ulcere por el traumatismo de contacto con la otra cuerda vocal. Estas lesiones aparecen, principalmente, en fumadores intensos y en cantantes (nódulos

de los cantantes), lo que indica que se deben a una irritación o un abuso crónicos.

El *papiloma laríngeo*, o *papiloma escamoso* de la laringe, es una neoplasia benigna, habitualmente de las cuerdas vocales verdaderas, que forma una excrecencia blanda de aspecto similar al de una frambuesa, raras veces mayor de 1 cm de diámetro. Histológicamente, está formado por múltiples proyecciones digitiformes delgadas apoyadas en ejes fibrovasculares centrales y revestidas por un epitelio escamoso estratificado típico y ordenado. Cuando el papiloma está en el borde libre de la cuerda vocal, es posible que el traumatismo provoque ulceración, que se puede acompañar de hemoptisis.

Habitualmente, los papilomas son únicos en adultos, aunque con frecuencia son múltiples en niños, en los que se denominan *papilomatosis respiratoria de repetición* (PRR), porque típicamente tienden a recurrir después de su resección. Estas lesiones están producidas por el virus del papiloma humano (VPH) de tipos 6 y 11, no se malignizan y, con frecuencia, regresan espontáneamente en la pubertad. La transformación cancerosa es poco habitual. La causa más probable de su aparición en niños es la transmisión vertical por una madre infectada durante el parto. Por tanto, la reciente disponibilidad de la vacuna frente al VPH que puede proteger a las mujeres del grupo de edad fértil contra los tipos 6 y 11 proporciona una oportunidad eficaz para la prevención de la PRR en niños.

Carcinoma de laringe

El carcinoma de laringe representa solo el 2% de todos los cánceres. Suele aparecer en personas mayores de 40 años y es más frecuente en los hombres que en las mujeres (con un cociente entre los sexos de 7:1). Los factores medioambientales tienen mucha importancia en su etiología; casi todos los casos afectan a fumadores y también puede influir la exposición al alcohol y al amianto. Se han detectado secuencias del VPH aproximadamente en el 15% de los tumores, que tienden a tener un pronóstico mejor que otros carcinomas.

Aproximadamente el 95% de los cánceres de laringe son carcinomas epidermoides típicos. Es raro encontrar adenocarcinomas, posiblemente originados en las glándulas mucosas. El tumor se desarrolla directamente sobre las cuerdas vocales (tumores glóticos) en el 60-75% de los casos, pero puede hacerlo proximal a las cuerdas (supraglótico; 25-40%) o distal a ellas (subglótico; menos del 5%). Los carcinomas epidermoides de laringe comienzan como lesiones *in situ*, que, posteriormente, se convierten en placas de color gris perlado y arrugadas sobre la superficie mucosa, que se acaban ulcerando y adoptan un aspecto fungoso (fig. 12-51). Los tumores glóticos suelen ser

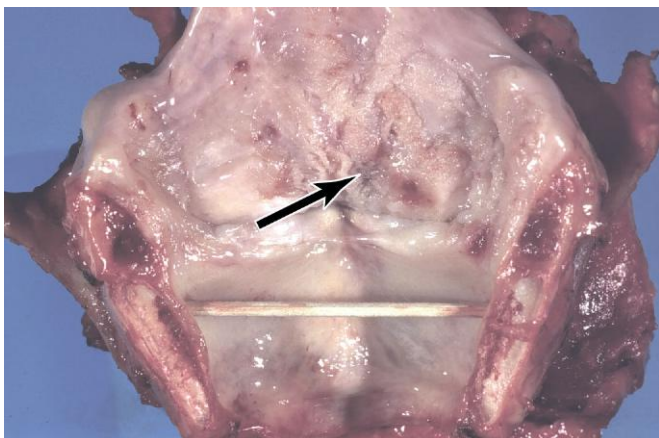


Figura 12-51 Carcinoma escamoso de laringe (flecha) que se origina en una localización supraglótica (por encima de la cuerda vocal verdadera).

carcinomas escamosos queratinizantes, bien o moderadamente diferenciados, aunque también existen los mal diferenciados no queratinizantes. Como cabría esperar con lesiones causadas por la exposición repetida a carcinógenos ambientales, la mucosa adyacente puede mostrar hiperplasia escamosa con focos de displasia o, incluso, carcinoma *in situ*.

Clínicamente, el carcinoma de laringe se manifiesta por una disfonía persistente. La localización del tumor en la laringe tiene una influencia significativa sobre el pronóstico. Por ejemplo, aproximadamente el 90% de los tumores glóticos están confinados a la laringe en el momento del diagnóstico. En primer lugar, como consecuencia de que interfieren en la movilidad de las cuerdas vocales, producen síntomas en fases tempranas de la evolución de la enfermedad; en segundo lugar, la región glótica tiene una vascularización linfática escasa y es poco frecuente su extensión más allá de la laringe. Por el contrario, la laringe supraglótica es rica en espacios linfáticos, y casi un tercio de estos tumores metastatizan en los ganglios linfáticos regionales (cervicales). Los tumores subglóticos tienden a permanecer clínicamente latentes y suelen manifestarse en estadios avanzados de la enfermedad. Con cirugía, radioterapia o tratamientos combinados, se puede curar a muchos pacientes, aunque aproximadamente un tercio de ellos mueren por la enfermedad. La causa habitual de la muerte es la infección de las vías respiratorias distales o la metástasis generalizada con caquexia.

AGRADECIMIENTOS

Mostramos nuestro agradecido reconocimiento a Anirban Maitra, MD, por sus contribuciones a este capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

- American Thoracic Society European Respiratory Society: International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277, 2002. [La clasificación acreditada de las neumonías intersticiales de las dos principales sociedades neumológicas transatlánticas.]
- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM: Sarcoidosis. *Lancet* 361:1111, 2003. [Una buena revisión de este tema, que incluye la importancia de los polimorfismos genéticos que determinan la susceptibilidad a la sarcoidosis, y las nuevas opciones terapéuticas.]
- Beasley MB: Smoking-related small airway disease—a review and update. *Adv Anat Pathol* 17:270, 2010. [Revisión de los hallazgos histológicos y de la patogenia de las patologías de las vías respiratorias pequeñas en enfermedades relacionadas con el tabaquismo.]
- Collard HR, King TEJr: Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Intern Med* 163:17, 2003. [Revisión de las características histopatológicas y clínicas que diferencian las neumonías intersticiales de otras de fibrosis pulmonar, con especial énfasis sobre la fibrosis pulmonar idiopática y la importancia de distinguir este patrón.]
- Cosio MG, Saetta M, Agusti A: Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 360:2445, 2009. [Una excelente revisión de los mecanismos que producen EPOC.]
- Davies D, Wicks J, Powell RM, et al: Airway remodeling in asthma: new insights. *J Allergy Clin Immunol* 111:215, 2003. [Revisión de los cambios estructurales implicados en la patogenia del asma e importancia de los polimorfismos de los genes candidatos que pueden conferir una posible susceptibilidad al remodelado de las vías respiratorias y al asma.]
- Eramo A, Haas TL, De Maria R: Lung cancer stem cells: tools and targets to fight lung cancer. *Oncogene* 29:4625, 2010. [Revisión de los conocimientos actuales sobre las células madre en el cáncer pulmonar y de sus implicaciones para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.]
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al: Tuberculosis. *Lancet* 362:887, 2003. [Revisión clínica de las tendencias mundiales de la tuberculosis, de la aparición de resistencia a múltiples fármacos y de las medidas para la prevención primaria de esta enfermedad desde una perspectiva de salud pública.]

- Hogg JC, Timens W: The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 4:435, 2009. [Completa revisión sobre la patología de la EPOC, con especial atención a las funciones de la inflamación, la reparación y el remodelado de tejidos, y la afectación de las vías respiratorias pequeñas.]
- Horowitz JC, Martinez FJ, Thannickal VJ: Mesenchymal cell fate and phenotypes in the pathogenesis of emphysema. *COPD* 6:201, 2009. [Excelente análisis de las crecientes evidencias que apoyan la hipótesis de que los factores genéticos, la inflamación y los factores ambientales, incluido el propio tabaquismo, contribuyen colectivamente a la patología del enfisema.]
- Jones KD: An update on lung cancer staging. *Adv Anat Pathol* 17:33, 2010. [Revisión de los criterios de estadificación TNM (del inglés tumor-node-metastasis, «tumor-ganglio-metástasis») para el cáncer pulmonar.]
- King PT: The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 4:411, 2009. [Revisión de la anatomía patológica, de los trastornos asociados y de la microbiología de la bronquiectasia.]
- Meyers DA: Genetics of asthma and allergy: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 126:439, 2010. [Actualización de los abordajes genéticos orientados a conocer la sensibilidad y la gravedad del asma y de la alergia.]
- Noguchi M: Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma — clinical and molecular implications. *Cancer Metastasis Rev* 29:15, 2010. [Correlaciona la progresión del adenocarcinoma con los cambios moleculares.]
- Rabinovitch M: Pathobiology of pulmonary hypertension. *Annu Rev Pathol* 2:369, 2007. [Conceptos actuales en la génesis de la hipertensión pulmonar.]
- Rimal B, Greenberg AK, Rom WN: Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. *Curr Opin Pulm Med* 11:169, 2005. [Revisión sobre cómo la exposición a la sílice produce enfermedad pulmonar; además, incluye un análisis sobre la controversia en torno a la posible capacidad carcinógena de este polvo mineral.]
- Runo J, Loyd J: Primary pulmonary hypertension, 361. *Lancet*, 2003, pp 1533. [Revisión exhaustiva sobre la genética, la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y las opciones terapéuticas de esta enfermedad.]
- Sekido Y, Fong KM, Minna JD: Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med* 54:73, 2003. [Notable revisión de las alteraciones moleculares subyacentes a los cánceres de pulmón, particularmente las que diferencian los CCPP de los CNCPP.]
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 30:54, 2009. [Clasificación clínica basada en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y los abordajes terapéuticos.]
- Stewart S, Rassi D: Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology* 54:104, 2009. [Descripción de los avances recientes en el ámbito de los mecanismos genéticos y moleculares, y de los hallazgos histopatológicos en la hipertensión pulmonar.]
- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al: International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 6:244, 2011. [Nueva clasificación de los adenocarcinomas que incorpora factores clínicos, radiológicos, histológicos, moleculares y de pronóstico.]
- Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, et al: Acute lung injury review. *Intern Med* 48:621, 2009. [Incluye la definición, así como datos sobre la incidencia, el pronóstico, la patología y el tratamiento del síndrome de lesión pulmonar aguda/dificultad respiratoria aguda.]
- Varela-García M: Chromosomal and genomic changes in lung cancer. *Cell Adh Migr* 4:1, 2010. [Completa revisión de los cambios genéticos de repetición que afectan al crecimiento celular y a las vías de diferenciación y apoptosis en el cáncer pulmonar y de su aplicación en tratamientos dirigidos.]
- Walter MJ, Holtzmann MJ: A centennial history of research on asthma pathogenesis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32:483, 2005. [Excelente resumen que describe importantes hitos en 100 años de investigación sobre la patología del asma.]
- Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 27:337, 2006. [Excelente análisis de la patología del SDRA.]

Página deliberadamente en blanco

Riñón y sistema colector

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Manifestaciones clínicas de las nefropatías 517	Lesión tubular aguda 536	Nefropatía poliquística autosómica recesiva (infantil) 543
Glomerulopatías 518	Enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos 538	Enfermedades quísticas medulares 544
Mecanismos de lesión glomerular y glomerulopatía 518	Arterionefrosclerosis 538	Obstrucción al flujo de salida urinario 544
Síndrome nefrótico 523	Hipertensión maligna 539	Cálculos renales 544
Síndrome nefrítico 528	Microangiopatías trombóticas 540	Hidronefrosis 545
Glomerulonefritis rápidamente progresiva 531	Nefropatía crónica 541	Tumores 546
Enfermedades que afectan a los túbulos y al intersticio 533	Enfermedades quísticas del riñón 542	Tumores renales 546
Nefritis tubulointersticial 533	Quistes simples 542	
	Nefropatía poliquística autosómica dominante (adulto) 542	

El riñón es un órgano estructuralmente complejo que ha evolucionado para llevar a cabo varias funciones importantes: excreción de productos de desecho del metabolismo, regulación del agua y de la sal corporales, mantenimiento apropiado del equilibrio ácido, y secreción de varias hormonas y prostaglandinas. Las nefropatías son tan complejas como su estructura, pero su estudio se ve facilitado al dividir las en las que afectan a los cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Este abordaje tradicional es útil, ya que las manifestaciones precoces de las enfermedades que afectan a cada uno de estos componentes tienden a ser características. Además, algunos componentes parecen ser más vulnerables a formas específicas de lesión renal; por ejemplo, con frecuencia, las glomerulopatías están mediadas inmunológicamente, mientras que los trastornos tubulares intersticiales más probablemente estén producidos por agentes tóxicos o infecciosos. A pesar de ello, en algunas afecciones están implicadas varias estructuras y la interdependencia funcional de las del riñón hace que el daño de una casi siempre afecte secundariamente a las otras. Así, la lesión glomerular grave empeora el flujo a través del sistema vascular peritubular; a la inversa, la destrucción tubular, al aumentar la presión intraglomerular, así como por la inducción de citocinas y quimiocinas, puede determinar el desarrollo de esclerosis glomerular. Sea cual sea el origen, existe una tendencia en todas las formas de nefropatía crónica a dañar, en último término, los cuatro componentes del riñón, lo que culmina en insuficiencia renal crónica; es lo que se ha denominado *nefropatía terminal*. Por estas razones, los signos y síntomas precoces de nefropatía son especialmente importantes para el clínico y se mencionan en la descripción de las enfermedades individuales. La reserva funcional del riñón es grande y se puede producir mucho daño antes de que la disfunción renal se haga evidente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS NEFROPATÍAS

Las manifestaciones clínicas de las nefropatías se pueden agrupar en una serie de síndromes relativamente bien definidos. Algunos son propios de las glomerulopatías, mientras que otros son comunes a diversas nefropatías. Antes de resumir estos síndromes, se deben definir una serie de términos.

Azoemia es el aumento de la concentración de nitrógeno ureico en sangre y creatinina, y suele ser indicativo de una reducción de la filtración glomerular (FG). Esta puede disminuir como consecuencia de una nefropatía intrínseca o por causas extrarrenales. Aparece *azoemia prerrenal* cuando existe una hipoperfusión renal que reduce la FG *sin una lesión parenquimatosa*. La *azoemia posrenal* ocurre cuando se obstruye el flujo de la orina distal al riñón. El alivio de la obstrucción corrige la azoemia.

Cuando la azoemia progresa hasta manifestaciones clínicas y anomalías bioquímicas sistémicas, se denomina *uremia*. Esta se caracteriza no solo por insuficiencia de la función excretora renal, sino también por un conjunto de alteraciones metabólicas y endocrinas, como consecuencia del daño renal. Además, existe afectación secundaria gastrointestinal (p. ej., gastroenteritis urémica), neuromuscular (p. ej., neuropatía periférica) y cardiovascular (p. ej., pericarditis fibrinosa urémica).

Ahora podemos pasar a una descripción breve de los síndromes renales importantes:

- El *síndrome nefrítico* se debe a una lesión glomerular y se caracteriza sobre todo por una hematuria macroscópica de aparición aguda (presencia en la orina de eritrocitos y cilindros eritrocíticos), proteinuria de leve a moderada, azoemia y edema e hipertensión; se trata de la presentación clásica de una glomerulonefritis (GN) aguda postestreptocócica.

- El *síndrome nefrótico* es un trastorno glomerular caracterizado por una proteinuria intensa (excreción urinaria de proteínas > 3,5 g/día en adultos), hipoalbuminemia, edema grave, hiperlipidemia y lipiduria (presencia de lípidos en la orina).
- La *hematuria asintomática* o la *proteinuria* no nefrótica, o una combinación de estos dos cuadros, suele ser una manifestación de alteraciones glomerulares sutiles o leves.
- La *GN rápidamente progresiva* (GNRP) se asocia a una lesión glomerular grave y determina la pérdida de función renal en unos pocos días o semanas. Se manifiesta con una hematuria microscópica, eritrocitos dimorfos y cilindros eritrocíticos en el sedimento de orina y una proteinuria de leve a moderada.
- En las *lesiones renales agudas* predomina la oliguria o la anuria (ausencia de diuresis) y una azoemia de aparición reciente. Se puede deber a una lesión glomerular (como GNRP), a daño intersticial, a lesiones vasculares (como microangiopatía trombótica) o a lesión tubular aguda (LTA).
- Las *nefropatías crónicas* se caracterizan por síntomas y signos de uremia de larga evolución y son la consecuencia de la cicatrización progresiva renal de cualquier origen, y puede culminar en una nefropatía terminal, que exige diálisis o trasplante.
- Las *infecciones de las vías urinarias* (IVU) se caracterizan por bacteriuria y piuria (presencia de leucocitos y bacterias en la orina). La infección puede ser sintomática o asintomática y puede afectar al riñón (*pielonefritis*) o a la vejiga exclusivamente (*cistitis*).
- La *nefrolitiasis* (cálculos renales) provoca un cólico renal, hematuria (sin cilindros eritrocíticos) y formación repetida de cálculos.

Además de estos síndromes renales, la *obstrucción de las vías urinarias* y los *tumores renales* también suelen debutar con signos y síntomas asociados a disfunción renal, descritos más adelante.

GLOMERULOPATÍAS

Los trastornos que afectan al glomérulo representan una importante categoría de nefropatía. El glomérulo es una red anastomosada de capilares rodeados por dos capas de epitelio. El epitelio visceral (podocitos) es una parte intrínseca de la pared capilar, mientras que el parietal reviste el espacio de Bowman (espacio urinario), la primera cavidad en la que se acumula el plasma ultrafiltrado. La pared capilar glomerular es la unidad de filtración y consta de las siguientes estructuras (figs. 13-1 y 13-2):

- Una capa delgada de *células endoteliales* fenestradas, con ventanas de 70 a 100 nm de diámetro.
- Una *membrana basal glomerular* (MBG) con una capa central gruesa y electrodensa, la *lámina densa* y capas más delgadas, periféricas, electrotransparentes, la *lámina rara interna* y la *lámina rara externa*. La MBG consta de colágeno (principalmente de tipo IV), laminina, proteoglucanos polianiónicos, fibronectina y varias otras glucoproteínas.
- Los *podocitos*, que, estructuralmente, son células complejas que poseen proyecciones interdigitadas que entran en la lámina rara externa de la membrana basal y se adhieren a ella. Los *procesos en forma de pie* (podocitos) están separados por *hendiduras de filtración* de 20-30 nm, unidas por un delgado diafragma hendido compuesto, en gran parte, por *nefrina* (v. más adelante).
- Todo el penacho glomerular está soportado por *células mesangiales* situadas entre los capilares. La matriz mesangial,

semejante a la membrana basal, forma una trama en la cual están distribuidas las células mesangiales. Estas células, de origen mesenquimatoso, son contráctiles y capaces de proliferar, depositar la matriz y el colágeno, y segregar varios mediadores biológicamente activos, como se describe más adelante.

En condiciones normales, el sistema de FG muestra una permeabilidad extraordinaria al agua y a los solutos pequeños, mientras que es prácticamente impermeable a las moléculas con un tamaño y carga molecular parecidas a los de la albúmina (una proteína de 70.000 kDa). Esta permeabilidad selectiva, denominada función de barrera glomerular, discrimina las proteínas en función de su tamaño (cuanto más grandes, menos permeable), su carga (cuanto más catiónica, más permeable) y su configuración. Las características de la barrera normal dependen de la estructura compleja de la pared capilar, de la integridad de la MBG y de las múltiples moléculas aniónicas que existen en su pared, incluidos los proteoglucanos ácidos de la MBG y las sialoglucoproteínas de las cubiertas de células endoteliales y epiteliales. *El podocito también resulta clave para mantener la función de la barrera glomerular.* Los diafragmas en hendidura de los podocitos son importantes barreras para la difusión de las proteínas plasmáticas, y los podocitos también son los responsables, en gran medida, de la síntesis de los componentes de la MBG.

En los últimos pocos años se ha aprendido mucho sobre la arquitectura molecular de la barrera de FG. La *nefrina*, una glucoproteína transmembranosa, es el componente principal de los diafragmas de hendidura entre los podocitos adyacentes. Las moléculas de *nefrina* de estos se unen entre sí mediante puentes disulfuro en el centro del diafragma de la hendidura. La parte intracelular de la *nefrina* interactúa con varias proteínas citoesqueléticas y productoras de señal (v. fig. 13-1). La *nefrina* y sus proteínas asociadas, incluida la *podocina*, tienen una función crucial en el mantenimiento de la permeabilidad selectiva de la barrera de FG. Esto queda ilustrado, desgraciadamente, por las raras enfermedades hereditarias en las que las mutaciones de la *nefrina* o sus proteínas aparejadas se asocian a extravasación anómala de las proteínas plasmáticas en la orina, lo que da lugar al síndrome nefrótico (descrito más adelante). Esto sugiere que los defectos adquiridos en la función o estructura de los diafragmas de hendidura pueden constituir un importante mecanismo de proteinuria, que es la característica del síndrome nefrótico.

El glomérulo puede resultar lesionado por diversos mecanismos, así como en el curso de varias enfermedades sistémicas (tabla 13-1). Con frecuencia, las entidades mediadas inmunológicamente, como el lupus eritematoso sistémico (LES); los trastornos vasculares, como la hipertensión y el síndrome hemolítico urémico (SHU); las enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus, y algunas afecciones puramente hereditarias, como el síndrome de Alport, afectan al glomérulo. Se denominan *glomerulopatías secundarias* para diferenciarlas de aquellas en las que el riñón es el único órgano implicado o el predominante. Estas últimas constituyen los diversos tipos de *glomerulopatías primarias*, descritas más adelante en esta sección. Las alteraciones glomerulares en enfermedades sistémicas se abordan en otras partes de esta obra.

Mecanismos de lesión glomerular y glomerulopatía

Aunque sabemos poco sobre los agentes etiológicos o acontecimientos desencadenantes, está claro que los mecanismos inmunitarios están implicados en la base de la mayoría de los tipos de glomerulopatías primarias y en muchas de las secundarias. Experimentalmente, la GN puede ser fácilmente inducida por anticuerpos y, con frecuencia, se encuentran depósitos de

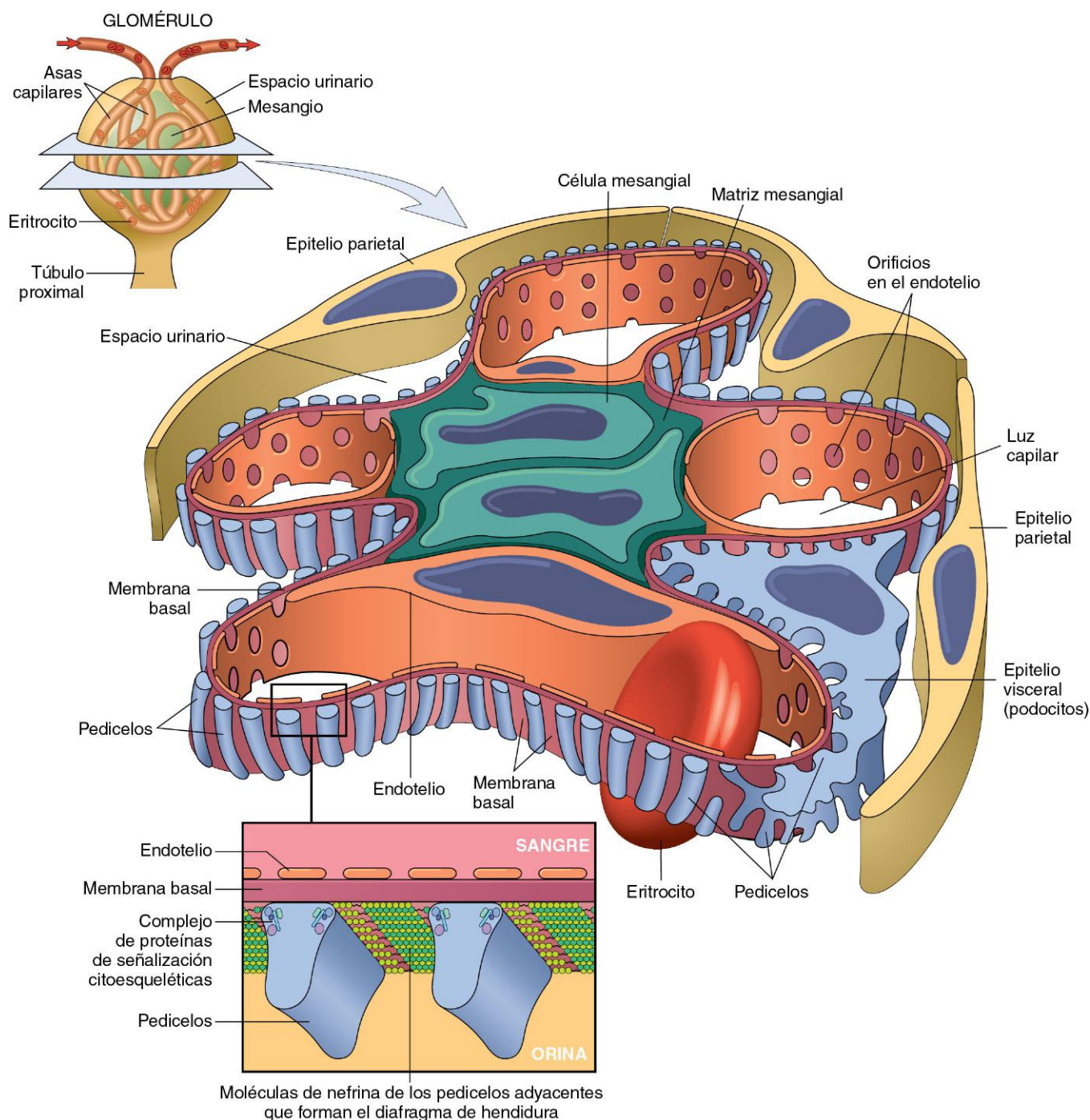


Figura 13-1 Diagrama esquemático de un lóbulo de un glomérulo normal.

inmunoglobulinas, habitualmente con diversos componentes del complemento, en pacientes con GN. Asimismo, los mecanismos inmunitarios mediados por células pueden jugar algún papel en ciertas glomerulopatías.

Se han establecido dos formas de lesión asociada a anticuerpos: 1) lesión resultante del depósito en el glomérulo de complejos solubles circulantes antígeno-anticuerpo, y 2) lesión por anticuerpos que reaccionan *in situ* dentro de los glomérulos, ya sea ante antígenos glomerulares insolubles fijos (intrínsecos) o frente a moléculas depositadas en el glomérulo (fig. 13-3). Además, los anticuerpos dirigidos contra los componentes de células del glomérulo pueden producir lesión glomerular. Estas

vías no son mutuamente excluyentes, y en el ser humano todas ellas pueden contribuir a la lesión.

Glomerulonefritis causada por inmunocomplejos circulantes

En el capítulo 4 se describió en detalle la patogenia de las enfermedades por inmunocomplejos. A continuación, presentamos brevemente las características sobresalientes relacionadas con la lesión glomerular en la GN.

En la enfermedad mediada por inmunocomplejos circulantes, el glomérulo puede considerarse como un «testigo inocente» porque no suscita la reacción. El antígeno no es de origen glomerular.

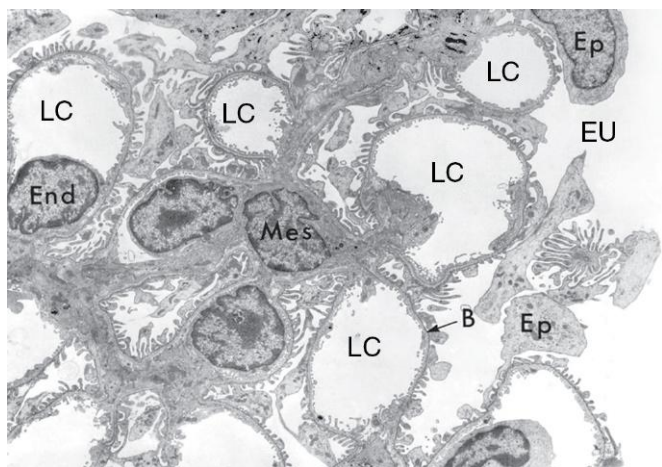


Figura 13-2 Microfotografía electrónica de baja resolución de un glomérulo de rata. B, membrana basal; End, endotelio; Ep, células del epitelio visceral con procesos pedunculados (podocitos); EU, espacio urinario; LC, luz capilar; Mes, mesangio.

Puede ser endógeno, como en la GN asociada con LES, o exógeno, como es probable en la GN que sigue a ciertas infecciones por bacterias (estreptocócicas), virus (hepatitis B), parásitos (paludismo por *Plasmodium falciparum*) y espiroquetas (*Treponema pallidum*). Con frecuencia se desconoce el antígeno responsable, como ocurre en la mayoría de los casos de GN membrano-proliferativa (GNMP).

Cualquiera que sea el antígeno, los complejos antígeno-anticuerpo se forman *in situ* o en la circulación y después quedan atrapados en el glomérulo, donde producen lesión, en gran parte, por la activación del complemento y por el reclutamiento de leucocitos. La lesión puede ocurrir también mediante el atrapamiento de receptores Fc en los leucocitos, independientemente de la activación del complemento, del mismo modo que el entrecruzamiento de los receptores Fc por los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) también produce la activación de leucocitos

y la desgranulación. Sea cual sea el mecanismo, las lesiones glomerulares habitualmente constan de infiltración leucocítica (exudación) en el glomérulo y proliferación variable de células endoteliales, mesangiales y epiteliales de la pared. La microscopia electrónica revela los inmunocomplejos como depósitos electrodensos o grumos que se alinean en una de tres localizaciones: en el mesangio, entre las células endoteliales y la MBG (depósitos subendoteliales), o entre la superficie externa de la MBG y los podocitos (depósitos subepiteliales). Los depósitos pueden localizarse en más de un sitio en un caso determinado. En estos depósitos puede demostrarse la presencia de inmunoglobulinas y complemento mediante microscopia con inmunofluorescencia (fig. 13-4, A). El patrón y la localización del depósito de inmunocomplejos es útil para diferenciar los diversos tipos de GN.

Una vez depositados en el riñón, los inmunocomplejos pueden degradarse finalmente o fagocitarse, en gran medida por leucocitos infiltrados y células mesangiales, y pueden seguirse de cambios inflamatorios. Tal curso ocurre cuando la exposición al antígeno responsable es de vida corta y limitada, como en la mayoría de los casos de la GN relacionada con la infección aguda o postestreptocócica. Sin embargo, si la exposición a antígenos es continua, puede haber ciclos repetidos de formación de inmunocomplejos, depósitos y lesión, lo que da lugar a una GN crónica. En algunos casos, la fuente de exposición antigénica crónica está clara, como ocurre en la infección por virus de la hepatitis B y en los autoantígenos nucleares del LES. Sin embargo, en otros casos, se desconoce el antígeno. El depósito de inmunocomplejos circulantes como mecanismo de lesión está bien estudiado en modelos animales, pero no se suele identificar en enfermedades que afectan al ser humano.

Glomerulonefritis producida por inmunocomplejos *in situ*

El depósito de anticuerpos en el glomérulo es una vía fundamental de lesión glomerular. Como se ha comentado ya, en este tipo de lesión, los anticuerpos reaccionan de forma directa con antígenos fijos o plantados en el glomérulo. Las reacciones inmunitarias *in situ*, el atrapamiento de los complejos circulantes, las interacciones entre estos dos mecanismos y los determinantes hemodinámicos y estructurales locales a nivel glomerular contribuyen a las alteraciones morfológicas y funcionales que se producen en las GN. Los anticuerpos pueden reaccionar también *in situ* con antígenos no glomerulares «plantados» previamente y que pueden localizarse en el riñón mediante su interacción con diversos componentes glomerulares intrínsecos. Entre los antígenos plantados destacan los complejos del nucleosoma (en los pacientes con LES); los productos bacterianos, como la endostroptosina, una proteína expresada por los estreptococos del grupo A; grandes agregados de proteínas (p. ej., agregados de IgG), que se suelen depositar en el mesangio, e inmunocomplejos propiamente dichos, porque contienen sitios reactivos para la posterior interacción con los anticuerpos libres, los antígenos libres o el complemento. La mayor parte de estos antígenos plantados dan lugar a un patrón de depósito de inmunoglobulinas granular, que se identifica con inmunofluorescencia.

Los siguientes factores determinan la localización glomerular del antígeno, el anticuerpo o los inmunocomplejos: el tamaño y la carga molecular de los reactantes; los factores hemodinámicos a nivel glomerular; la función mesangial, y la integridad de la barrera glomerular selectiva para las cargas. Por su parte, la localización del antígeno, del anticuerpo o de los inmunocomplejos determina la respuesta a la lesión del glomérulo. Los estudios de modelos experimentales han demostrado que los complejos depositados en el endotelio o por debajo de este inducen una reacción inflamatoria en el glomérulo con infiltración de leucocitos y una proliferación exuberante de las células residentes en el mismo. Por el contrario, los anticuerpos dirigidos frente a la

Tabla 13-1 Glomerulopatías

Glomerulopatías primarias

Enfermedad de cambios mínimos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Nefropatía membranosa
GN postinfecciosa aguda
GN membranoproliferativa
Nefropatía IgA

Glomerulopatías secundarias a enfermedades sistémicas

Nefritis lúpica (lupus eritematoso sistémico)
Nefropatía diabética
Amiloidosis
GN secundaria a mieloma múltiple
Síndrome de Goodpasture
Polivascularitis microscópica
Granulomatosis de Wegener
Púrpura de Schoenlein-Henoch
GN relacionada con endocarditis bacteriana
Microangiopatía trombótica

Trastornos hereditarios

Síndrome de Alport
Enfermedad de Fabry
Mutaciones de las proteínas del podocito/diafragma en hendidura

GN, glomerulonefritis; IgA, inmunoglobulina A.

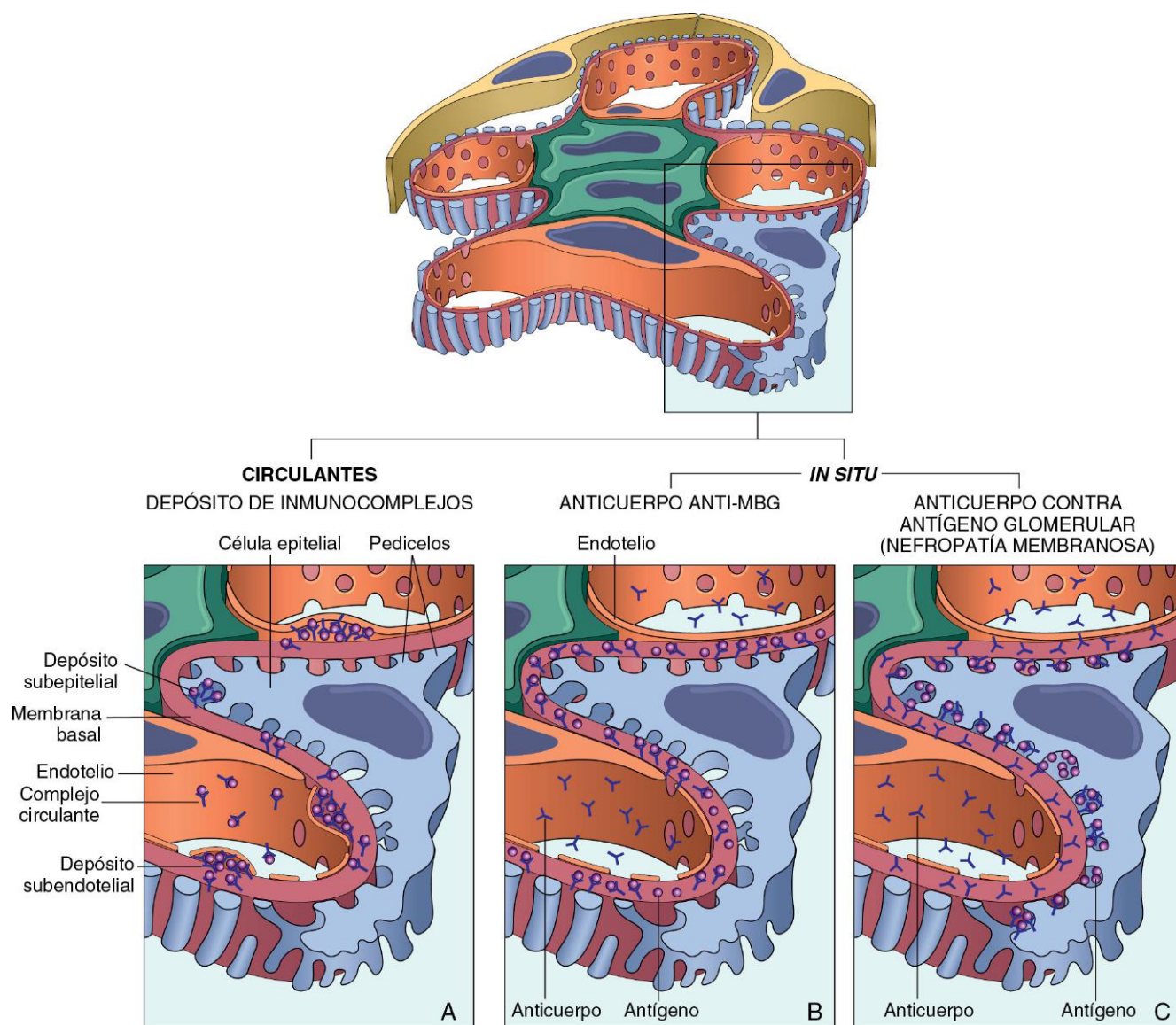


Figura 13-3 La lesión glomerular mediada por anticuerpos puede ser el resultado del depósito de inmunocomplejos circulantes o de la formación de complejos *in situ*. **A.** El depósito de inmunocomplejos circulantes da un patrón granular de inmunofluorescencia. **B.** La glomerulonefritis por anticuerpos anti-MBG se caracteriza por un patrón lineal de inmunofluorescencia. **C.** Los anticuerpos contra algunos de los componentes glomerulares se depositan con un patrón granular. Anti-MBG, antimembrana basal glomerular.

región subepitelial de los capilares glomerulares son, en gran medida, no inflamatorios y ocasionan lesiones similares a las observadas en la nefritis de Heymann o en la nefropatía membranosa (v. más adelante).

Glomerulonefritis mediada por anticuerpos contra la membrana basal glomerular

La enfermedad mejor caracterizada dentro de este grupo es la GN con semilunas mediada por anticuerpos contra la MBG clásica (fig. 13-3, B). En este tipo de lesión, los anticuerpos se dirigen contra antígenos fijos de la MBG. El equivalente experimental de este proceso es la nefritis del roedor, llamada *nefritis por suero nefrotóxico*. En este modelo con ratas, se inyectan anticuerpos anti-MBG obtenidos mediante la inmunización de conejos u otras especies con riñón de la rata. En el ser humano, la GN mediada por anticuerpos se debe a la formación de autoanticuerpos anti-MBG. El depósito de estos anticuerpos da lugar a un patrón de tinción lineal en la microscopia con inmunofluorescencia y que contrasta con el

patrón granular descrito en otros tipos de nefritis mediada por inmunocomplejos (fig. 13-4, B). Esta diferencia resulta útil para el diagnóstico de las glomerulopatías. Un cambio de forma de la cadena $\alpha 3$ del colágeno de tipo IV de la MBG parece fundamental para incitar la autoinmunidad. En ocasiones, los anticuerpos anti-MBG muestran una reacción cruzada con las membranas basales de los alvéolos pulmonares, lo que se traduce en lesiones simultáneas en los riñones y pulmones (*síndrome de Goodpasture*). Aunque la GN mediada por anticuerpos anti-MBG representa menos del 1% de casos de GN en el ser humano, la enfermedad que ocasiona puede ser muy grave. Muchos casos de GN con semilunas mediada por anticuerpos anti-MBG se caracterizan por lesiones glomerulares muy graves con necrosis y semilunas, y desarrollo de un cuadro clínico de GNRP (v. más adelante).

Mediadores de la lesión inmunitaria

Cuando los reactantes inmunitarios quedan localizados en el glomérulo, ¿cómo se produce la lesión glomerular? Una vía

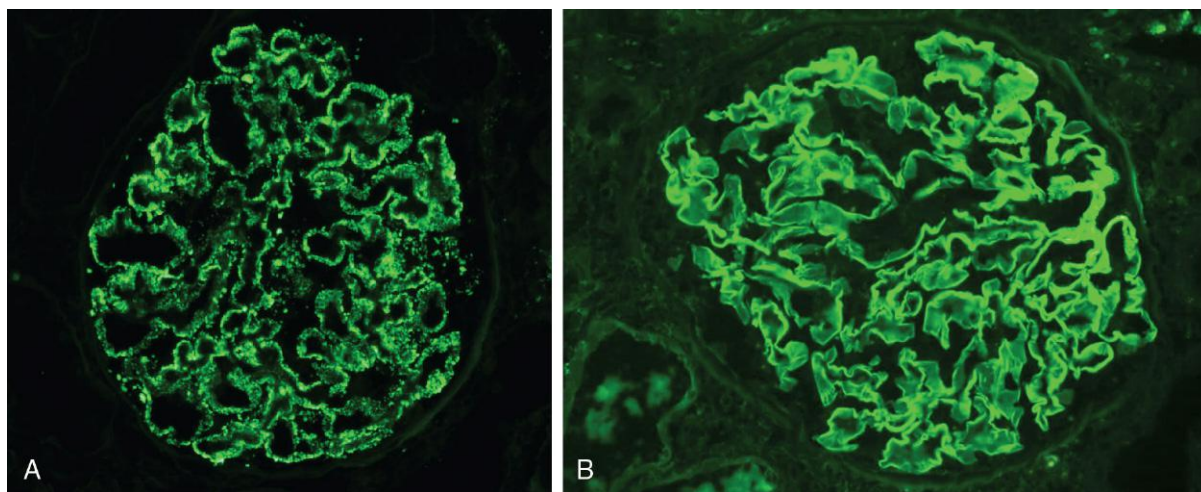


Figura 13-4 Dos patrones de depósito de inmunocomplejos, como se ve en la microscopia con inmunofluorescencia. **A.** Depósito granular, característico de inmunocomplejos circulantes e *in situ*. **B.** Lineal, característico de la glomerulonefritis clásica por anticuerpos frente a la membrana basal glomerular (anti-MBG).

(A, por cortesía del Dr. J. Kowalewska, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

fundamental de lesión iniciada por anticuerpos pasa por la activación del complemento y el reclutamiento de los leucocitos (fig. 13-5). La activación del complemento por la vía clásica permite que se generen sustancias quimiotácticas (sobre todo C5a) para los neutrófilos y los monocitos. Los neutrófilos liberan proteasas, que degradan la MBG; radicales libres del oxígeno, que producen lesiones celulares, y metabolitos del ácido araquidónico, que contribuyen a reducir el FG. Este mecanismo solo está activo en algunos tipos de GN, dado que en muchos otros hay pocos neutrófilos en los glomerulos lesionados. En estos casos es posible que aparezcan lesiones independientes de los neutrófilos, pero dependientes del complemento y que, quizá, se deban al complejo de ataque de la membrana C5b-C9, que se forma sobre la MBG y que puede inducir una lesión subclínica de las células epiteliales y estimular la secreción de diversos mediadores inflamatorios por las células mesangiales y epiteliales. La lesión o la apoptosis celular puede activar la vía alternativa y de la lectina transportadora de manosa del complemento, lo que también podría culminar en una lesión glomerular (v. fig. 13-5).

Asimismo, los anticuerpos frente a los antígenos de las células glomerulares pueden provocar lesiones directas en las células glomerulares o en los diafragmas en hendidura. Se sospecha que estos anticuerpos están implicados en algunos trastornos en los que no se reconocen inmunocomplejos. Otros mediadores de la lesión glomerular son los siguientes:

- *Monocitos y macrófagos*, que infiltran los glomerulos en las reacciones mediadas por anticuerpos y células, y que liberan diversos mediadores cuando se activan
- Los linfocitos T sensibilizados, que se forman durante el curso de una reacción inmunitaria mediada por células, pueden provocar una lesión glomerular experimental. En algunas formas de GN experimental, la enfermedad puede ser inducida mediante la transferencia de linfocitos T sensibilizados. Las lesiones mediadas por linfocitos T pueden explicar los casos de GN en los que no se reconocen depósitos de anticuerpos o inmunocomplejos, o en los que los depósitos existentes no se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, ha resultado difícil establecer una relación causal

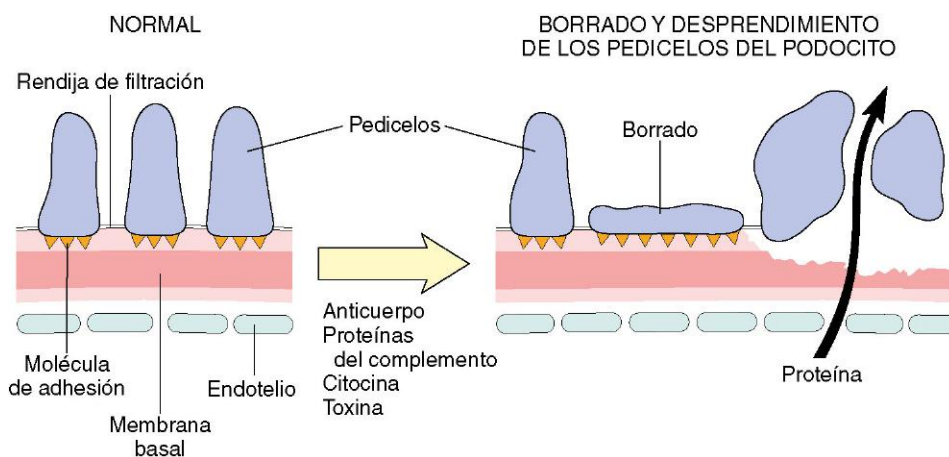


Figura 13-5 Lesión de podocitos. La secuencia que se plantea se puede iniciar por anticuerpos frente a los antígenos de los podocitos, las toxinas, las citocinas u otros factores. Entre los rasgos comunes se encuentran una lesión de los podocitos que determina el borrado de los pedicelos y grados variables de desprendimiento de los podocitos, y degradación de la membrana basal. Estos defectos permiten que se pierdan las proteínas plasmáticas hacia el espacio urinario.

de los linfocitos T o de las respuestas inmunitarias mediadas por células en la GN en el ser humano.

- *Plaquetas*, que se agregan en el glomérulo durante las lesiones de mecanismo inmunitario, y que liberan prostaglandinas y factores de crecimiento
- *Células glomerulares residentes* (epiteliales, mesangiales y endoteliales), que pueden ser estimuladas para que secreten mediadores como citocinas (interleucina 1), metabolitos del ácido araquidónico, factores de crecimiento, óxido nítrico y endotelina
- *Trombina*, producida como consecuencia de la trombosis intraglomerular, y que provoca una infiltración por leucocitos y la proliferación de las células glomerulares mediante la activación de los receptores activados por proteasas (PAR)

Básicamente, todos los mediadores que se describen en el capítulo 2 para la inflamación pueden contribuir a la lesión glomerular.

Otros mecanismos de lesión glomerular

Otros mecanismos contribuyen a las lesiones glomerulares en algunos nefropatías primarias. Dos que merecen una especial mención, dada su importancia, son las lesiones de los podocitos y la pérdida de nefronas.

Lesiones de los podocitos

Las lesiones de los podocitos pueden ser inducidas por anticuerpos frente a los antígenos de los mismos; mediante toxinas, como en un modelo experimental de proteinuria inducida por el veneno para los ribosomas puromicina; cabe suponer que se producen por la actividad de determinadas citocinas o de algunos factores circulantes todavía mal caracterizados, como sucede en algunos casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (v. más adelante). La lesión de los podocitos se traduce en cambios morfológicos, como borrado de los pedicelos, vacuolización, retracción y suelta de las células respecto de la MBG, y en alteraciones clínicas, que corresponden a proteinuria. En la mayor parte de las lesiones glomerulares, la pérdida de los diafragmas en hendidura normales resulta clave para el desarrollo de la proteinuria (v. fig. 13-5). Las anomalías funcionales del diafragma en hendidura también pueden estar relacionadas con mutaciones en sus componentes estructurales, como la nefrina y la podocina asociada. Estas mutaciones son responsables de algunas infrecuentes formas hereditarias de síndrome nefrótico.

Pérdida de nefronas

Cuando la nefropatía, ya sea glomerular o de otro tipo, destruye suficientes nefronas como para disminuir el FG al 30-50% de lo normal, la progresión a una nefropatía terminal se produce de forma inexorable a una velocidad variable. Los pacientes afectados presentan proteinuria, y en los riñones se reconoce una *glomeruloesclerosis* diseminada. Esta esclerosis progresiva se puede iniciar, al menos en parte, por los cambios adaptativos que se producen en los restantes glomérulos que no han sido destruidos por la enfermedad inicial. Estos glomérulos residuales sufren hipertrofia para compensar la función renal, la cual se asocia a cambios hemodinámicos, como aumento del FG por cada nefrona aislada, del flujo y de la presión transcápilar (hipertensión capilar). Estas alteraciones acaban convirtiéndose en «mal adaptativas», por lo que determinan un mayor daño en el endotelio y los podocitos, con aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas, así como acumulación de proteínas y lípidos en la matriz mesangial. A estas alteraciones sigue una obliteración capilar, con incremento del depósito de matriz mesangial y proteínas plasmáticas, que, en último término, acaba provocando una esclerosis segmentaria (afectación de una

parte) o global (completa) de los glomérulos. La última reduce todavía más la masa de nefronas y agrava el círculo vicioso de glomeruloesclerosis progresiva.

RESUMEN

Lesiones glomerulares

- Las lesiones inmunitarias mediadas por anticuerpos son un mecanismo importante en el daño glomerular, principalmente a través de las vías mediadas por el complemento y los leucocitos. Los anticuerpos también pueden resultar citotóxicos de forma directa para las células del glomérulo.
- Las formas más frecuentes de GN mediada por anticuerpos se deben al desarrollo de inmunocomplejos, que pueden formarse *in situ* o depositarse a partir de los circulantes. Estos inmunocomplejos pueden contener antígenos circulantes exógenos (p. ej., microbianos) o endógenos (p. ej., en la nefropatía membranosa). Los inmunocomplejos se depositan con un patrón granular.
- Los autoanticuerpos frente a los componentes de la MBG son la causa de la enfermedad mediada por anticuerpos anti-MBG, que, con frecuencia, se asocia a un daño grave. El patrón de depósito de anticuerpos es lineal.
- Los inmunocomplejos y los anticuerpos provocan lesiones por activación del complemento y reclutamiento de leucocitos con liberación de diversos mediadores y, en ocasiones, también dan lugar a lesiones directas en los podocitos.

A continuación, nos vamos a centrar en los tipos específicos de GN y en los síndromes glomerulares que provocan.

Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico es un complejo clínico que engloba:

- *Proteinuria masiva*, con pérdida diaria de proteínas en la orina de 3,5 g o más en adultos
- *Hipoalbuminemia*, con unas concentraciones plasmáticas de albúmina inferiores a 3 g/dl
- *Edema generalizado*, que es la manifestación clínica más evidente
- *Hiperlipidemia y lipiduria*

Las causas del síndrome nefrótico son diversas y comparten una fisiopatología común (tabla 13-2). En todas ellas se produce una desorganización de las paredes capilares glomerulares, que se traduce en un aumento de la permeabilidad frente a las proteínas plasmáticas. Cualquier aumento de la permeabilidad secundario a alteraciones estructurales o fisicoquímicas de la MBG permite la salida de las proteínas del plasma hacia el FG. Cuando se produce una proteinuria muy intensa o de larga evolución, las concentraciones de albúmina sérica se reducen, lo que provoca una hipoalbuminemia con disminución de la presión coloidosmótica plasmática. Como se comentó en el capítulo 3, la consiguiente reducción del volumen intravascular y del flujo sanguíneo renal activa un aumento en la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares renales. A su vez, la renina estimula el eje angiotensina-aldosterona, lo que induce la retención de sal y agua por los riñones. Esta tendencia se agrava por la disminución de los factores natriuréticos en la secreción cardíaca. En presencia de una proteinuria mantenida, estas alteraciones agravan todavía más el edema y, si no se corrigen,

pueden provocar un edema generalizado (llamado *anasarca*). Al principio no aparece azoemia, hematuria o hipertensión, o son leves.

Está menos claro cómo aparece la hiperlipidemia. Parece que la hipoalbuminemia estimula un aumento de la síntesis de lipoproteínas en el hígado o que la proteinuria masiva determina la pérdida de un inhibidor de su síntesis. Asimismo, se altera el transporte de las partículas lipídicas circulantes y la degradación periférica de las lipoproteínas. La lipiduria, a su vez, refleja el aumento de la permeabilidad de la MBG frente a las lipoproteínas.

Las frecuencias relativas de las diversas causas de síndrome nefrótico varían según la edad (v. *tabla 13-2*). En niños de 1 a 7 años de edad, por ejemplo, el síndrome nefrótico casi siempre está producido por una lesión primaria en el riñón, mientras que en adultos, con frecuencia, se debe a manifestaciones renales de una enfermedad sistémica. Las causas sistémicas más comunes de síndrome nefrótico en adultos son diabetes, amiloidosis y LES. Los trastornos renales producidos por estas afecciones se describen en el *capítulo 4*. Las lesiones glomerulares primarias más importantes que, característicamente, conducen al síndrome nefrótico son la GEFS, y la enfermedad de cambios mínimos (ECM). Esta última es más importante en niños, mientras que la primera lo es en adultos. Otras dos lesiones primarias, la nefropatía membranosa y la GNMP, también producen síndrome nefrótico. Todas ellas se describen a continuación.

Enfermedad de cambios mínimos

Este trastorno, relativamente benigno, es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños. Se caracteriza por *glomérulos con apariencia normal en la microscopia óptica, pero muestra un borrado difuso de los pedicelos de los podocitos cuando se observan mediante microscopia electrónica*. Aunque puede desarrollarse a cualquier edad, esta afección es más común en niños de entre 1 y 7 años de edad.

La patogenia de la proteinuria en la ECM sigue sin comprenderse totalmente. Sobre la base de algunos estudios experimentales, la proteinuria se ha atribuido a un factor circulante, posiblemente derivado del linfocito T, que daña el podocito y

provoca el desprendimiento de sus pedicelos. Sin embargo, no se ha establecido la naturaleza de tal factor hipotético ni una función causal de los linfocitos T en esta enfermedad en el ser humano.

MORFOLOGÍA

En la microscopia óptica, los glomérulos en la «enfermedad de cambios mínimos» parecen normales (*fig. 13-6, A*). Con frecuencia, las células de los túbulos contorneados proximales están densamente cargadas de lípidos y gotitas proteicas, pero esto es secundario a la reabsorción tubular de las lipoproteínas vertidas por los glomérulos enfermos. Incluso con microscopia electrónica, la MBG parece normal. La única característica glomerular anómala obvia es el **borrado uniforme y difuso de los pedicelos de los podocitos** (*fig. 13-6, B*). Así pues, el citoplasma de los podocitos parece aplanado en los extremos de la MBG, con lo que oblitera el entramado de arcos entre los podocitos y la MBG. Asimismo, se observan la vacuolización de la célula epitelial, la formación de microvellosidades y desprendimientos focales ocasionales, lo que sugiere algún tipo de lesión de los podocitos. Cuando los cambios en los podocitos revierten (p. ej., en respuesta a los corticoesteroides), la proteinuria remite.

Tabla 13-2 Causas del síndrome nefrótico

Causa	Prevalencia (%)*	
	Niños	Adultos
Glomerulopatía primaria		
Nefropatía membranosa	5	30
Enfermedad de cambios mínimos	65	10
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	10	35
Glomerulonefritis membranoproliferativa	10	10
Nefropatía IgA y otras	10	15
Enfermedades sistémicas con manifestaciones renales		
Diabetes mellitus		
Amiloidosis		
Lupus eritematoso sistémico		
Ingestión de fármacos (oro, penicilamina, «heroína cortada»)		
Infecciones (paludismo, sífilis, hepatitis B, VIH)		
Cáncer (carcinoma, melanoma)		
Miscelánea (alergia, picadura de abeja, nefritis hereditaria)		

*La prevalencia aproximada de enfermedad primaria es del 95% de los casos en los niños y del 60% en los adultos. La prevalencia aproximada de la enfermedad sistémica es del 5% de los casos en los niños y del 40% en los adultos.
IgA, inmunoglobulina A; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

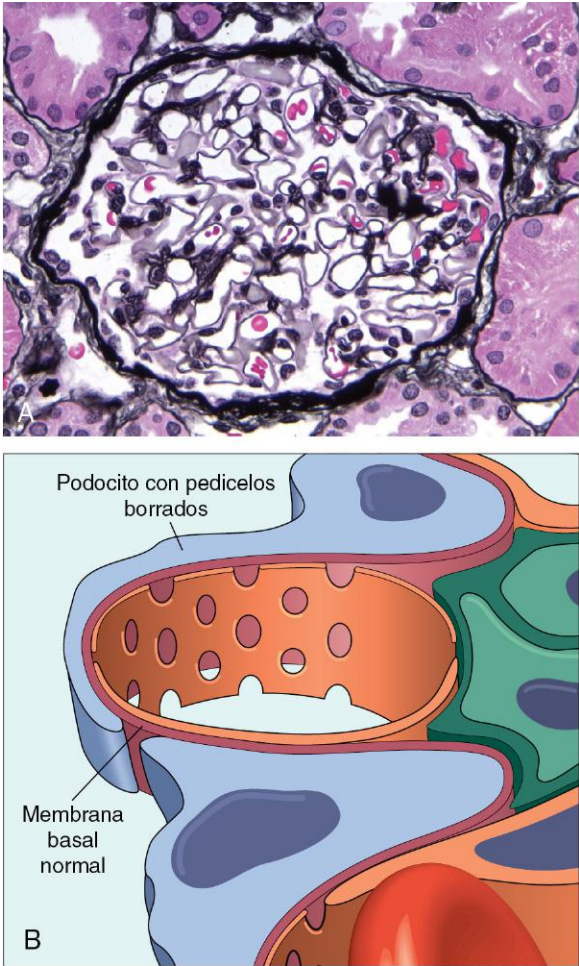


Figura 13-6 Enfermedad de cambios mínimos. **A.** En la microscopia óptica, el glomérulo teñido con plata metenamina parece normal, con una membrana basal fina. **B.** Diagrama esquemático que ilustra el borrado difuso de los pedicelos de los podocitos sin depósitos inmunitarios.

Curso clínico

La enfermedad se manifiesta por una evolución insidiosa del síndrome nefrótico en un niño por lo demás sano. No hay hipertensión, y la función renal está conservada en la mayoría de los pacientes. Habitualmente, la pérdida de proteínas está limitada a las proteínas plasmáticas más pequeñas, principalmente la albúmina (proteinuria selectiva). El pronóstico en los niños afectados es bueno. *Más del 90% de ellos responden a una tanda breve de corticoides*; sin embargo, la proteinuria recidiva en más de dos terceras partes de los que responden inicialmente, algunos de los cuales se hacen dependientes de los corticoides. Menos del 5% desarrollan insuficiencia renal crónica después de 25 años, y es probable que la mayoría de los pacientes de este subgrupo presenten un síndrome nefrótico producido por GEFS no detectada mediante biopsia. En niños, dada su respuesta al tratamiento, la ECM debe diferenciarse de otras causas de síndrome nefrótico entre los pacientes que no responden a los corticoides. Los adultos con ECM sí responden a estos fármacos, pero la respuesta es más lenta, y las recidivas, más habituales.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Histológicamente, la GEFS se caracteriza por la afectación de algunos glomérulos, pero no de todos, por esclerosis (*afectación focal*) y por la afectación de segmentos dentro de cada glomérulo afectado (*afectación segmentaria*). Este cuadro histológico se suele asociar a un síndrome nefrótico. La GEFS puede ser primaria (idiopática) o secundaria a alguno de los siguientes trastornos:

- Asociada a otros trastornos, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; nefropatía VIH) o el consumo de heroína (nefropatía por heroína)
- Como episodio secundario en otros tipos de GN (p. ej., nefropatía IgA)
- Como mala adaptación frente a la pérdida de nefronas (descrito anteriormente)
- En formas congénitas o hereditarias. Las formas autosómicas dominantes se asocian a mutaciones de las proteínas del citoesqueleto y de la podocina, dado que ambas son necesarias para mantener la integridad de los podocitos. Además, una variante de secuencia del gen de la apolipoproteína L1 (*APOL1*) del cromosoma 22 parece asociarse de forma intensa a un mayor riesgo de GEFS e insuficiencia renal en pacientes de origen africano.

La GEFS primaria representa aproximadamente el 20-30% de todos los casos de síndrome nefrótico. Es una causa cada vez más frecuente de este trastorno en adultos y sigue siendo un desencadenante habitual en niños.

PATOGENIA

Se desconoce la patogenia de la GEFS primaria. Algunos investigadores han sugerido que la GEFS y la ECM son parte de un todo continuo y que la ECM puede transformarse en GEFS. Otros creen que ambas son distintas entidades clínico-patológicas. En cualquier caso, **se cree que la lesión de los podocitos representa el acontecimiento inicial de la GEFS primaria**. Lo mismo que en la ECM, se han propuesto factores que aumentan la permeabilidad producidos por los linfocitos. El depósito de masas hialinas en los glomérulos representa el atrapamiento de proteínas plasmáticas y lípidos en los focos de lesión donde se desarrolla la esclerosis. Asimismo, se cree que la IgM y las proteínas del complemento que se observan habitualmente en las lesiones son el resultado del atrapamiento inespecífico por los glomérulos dañados. La

reaparición de la proteinuria y posteriormente de la GEFS en el trasplante renal en algunos pacientes con GEFS, en ocasiones tan solo 24 h después del trasplante, apoya la idea de que un mediador circulante es la causa de las lesiones de los podocitos en algunos casos.

MORFOLOGÍA

En la GEFS la enfermedad afecta inicialmente solo algunos de los glomérulos (por eso, se llama **focal**) y en la forma primaria de GEFS inicialmente solo se afectan los glomérulos yuxtamedulares. Cuando progresa la enfermedad, se acaban afectando todos los niveles de la corteza. El estudio histológico de la GEFS muestra lesiones que afectan a algunos penachos dentro de un glomérulo, pero que respetan los demás (por eso se llama **segmentaria**). Por tanto, la afectación es focal y segmentaria (fig. 13-7). En los glomérulos afectados se observa **un aumento de la matriz mesangial, obliteración de las luces capilares y depósito de masas hialinas (hialinosis) y gotículas de grasa**. En los glomérulos afectados el estudio mediante inmunofluorescencia muestra un atrapamiento inespecífico de inmunoglobulinas, en general IgM, y complemento en las áreas de hialinosis. El estudio con microscopía electrónica muestra **borrado de los pedicelos** de los podocitos, igual que sucede en la ECM.

Con el tiempo la enfermedad progresa y se produce una esclerosis global de los glomérulos con una llamativa atrofia tubular y fibrosis intersticial. Este cuadro avanzado resulta difícil de distinguir de otras formas de glomerulopatía crónica, que se describen más adelante.

Una variante morfológica, llamada **glomerulopatía colapsante**, se describe cada vez con mayor frecuencia. Se caracteriza por el colapso del penacho glomerular y la hiperplasia de los podocitos. Se trata de una manifestación más grave de la GEFS que puede ser idiopática o asociarse a la infección por VIH, la toxicidad secundaria a fármacos y algunas lesiones microvasculares. El pronóstico de esta forma es especialmente malo.

Curso clínico

En los niños es importante distinguir si la causa del síndrome nefrótico es la GEFS o la ECM, dada la gran diferencia en el comportamiento clínico. La incidencia de hipertensión y hematuria es mayor en las personas que sufren una GEFS que en la ECM; la proteinuria asociada a la GEFS no es selectiva, y, en general, la respuesta a los corticosteroides es mala. Al menos el 50% de los pacientes con GEFS desarrollan una nefropatía terminal a los 10 años del diagnóstico. El pronóstico de los adultos es todavía peor que en los niños.

Nefropatía membranosa

La nefropatía membranosa es una enfermedad lentamente progresiva, más frecuente entre los 30 y los 60 años. *Morfológicamente, se caracteriza por la presencia de unos depósitos subepiteliales que contienen inmunoglobulinas a lo largo de la MBG*. En las fases precoces del proceso, los glomérulos muestran una apariencia normal en la microscopía óptica, pero en los casos bien desarrollados se observa un **engrosamiento difuso de la pared capilar**.

Aproximadamente en el 85% de los casos, la nefropatía membranosa se debe a autoanticuerpos que muestran reacción

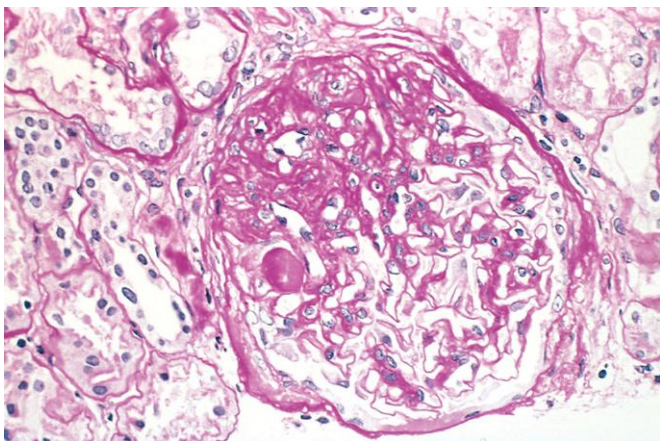


Figura 13-7 Imagen a gran aumento de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (tinción de ácido peryódico de Schiff), vista como una masa de luces capilares obliteradas, cicatrizadas con cúmulos de material de la matriz, que ha sustituido una porción del glomérulo.

(Por cortesía del Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

cruzada con antígenos expuestos en los podocitos. En el resto (nefropatía membranosa secundaria), la enfermedad es secundaria a otros trastornos como:

- Infecciones (hepatitis B crónica, sífilis, esquistosomiasis, paludismo)
- Tumores malignos, sobre todo carcinoma de pulmón y de colon, y melanoma
- LES y otros procesos autoinmunitarios
- Exposición a las sales inorgánicas (oro, mercurio)
- Fármacos (penicilamina, captopril, antiinflamatorios no esteroideos)

PATOGENIA

La nefropatía membranosa es una forma de GN crónica mediada por inmunocomplejos inducida por la reacción *in situ* de los anticuerpos con antígenos endógenos o plantados en el glomérulo. Un antígeno endógeno de los podocitos, el receptor de la fosfolipasa A₂, es el que con más frecuencia se reconoce como autoanticuerpo responsable.

El modelo experimental de la nefropatía membranosa es la nefritis de Heymann, que, en modelos animales, es inducida mediante la inmunización con proteínas del borde en cepillo tubular renal, que también se encuentran en los podocitos. Los anticuerpos que se producen reaccionan con un antígeno localizado en la pared de los capilares glomerulares, lo que determina unos depósitos granulares (**formación *in situ* de inmunocomplejos**) y proteinuria sin inflamación intensa.

Un aspecto intrigante de esta enfermedad es cómo producen los complejos antígeno-anticuerpo las lesiones capilares aunque no existan células inflamatorias. La respuesta probablemente se produzca mediante la activación del complemento, que aparece de un modo uniforme en las lesiones de la nefropatía membranosa. Se plantea la posibilidad de que la activación del complemento permita la formación del complejo de ataque de membrana C5b-C9, que provoca lesiones en las células mesangiales y los podocitos de forma directa, al mismo tiempo que desencadena una serie de acontecimientos que culminan en la pérdida de la integridad de la red de filtración y la proteinuria.

MORFOLOGÍA

La principal característica histológica de la nefropatía membranosa es un **engrosamiento difuso de la pared capilar** (fig. 13-8, A). El estudio con microscopía electrónica muestra que este engrosamiento se debe, en parte, a unos **depósitos subepiteliales**, agrupados contra la MBG, separados entre sí por pequeñas protrusiones a modo de espigas de la matriz de la MBG y formados como reacción a los depósitos (**patrón en espiga y cúpula**) (fig. 13-8, B). Conforme progresa la enfermedad, estas espigas se van cerrando por encima de los depósitos y los acaban incorporando a la MBG. Además, al igual que en otras causas de síndrome nefrótico, los podocitos presentan un **borrado de los pedicelos**. En fases más avanzadas de la enfermedad, los depósitos incorporados pueden romperse y, finalmente, desaparecer, dejando así cavidades en el interior de la MBG. Los depósitos continuados de matriz de membrana basal provocan un engrosamiento progresivo de la membrana basal. Al progresar el cuadro, los glomérulos pueden esclerosarse. El estudio con microscopía con inmunofluorescencia muestra unos **depósitos granulares** típicos de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la MBG (v. fig. 13-4, A).

Curso clínico

La mayor parte de los casos de nefropatía membranosa debutan como un síndrome nefrótico florido, en general sin antecedentes de enfermedad; otros pacientes presentan un grado menor de proteinuria. A diferencia de lo que sucede en la ECM, la proteinuria no es selectiva y, a través de la orina, se pierden tanto globulinas como las moléculas de albúmina de menor tamaño; en general, no responde al tratamiento con corticosteroides. Se deben descartar las causas secundarias de nefropatía membranosa. Esta sigue un curso notablemente variable y con frecuencia indolente. En general, aunque la proteinuria persiste en más del 60% de los pacientes que presentan una nefropatía membranosa, solo en torno al 40% desarrollan una enfermedad progresiva que culminará en una insuficiencia renal pasados de 2 a 20 años. Otro 10-30% de casos tienen un comportamiento más benigno, con remisión parcial o completa de la proteinuria.

Glomerulonefritis membranoproliferativa y enfermedad por depósitos densos

Histológicamente, la GNMP se caracteriza por alteraciones de la MBG y del mesangio, y por la proliferación de las células glomerulares. Representa el 5-10% de todos los casos de síndrome nefrótico idiopático en niños y adultos. Algunos pacientes presentan solo hematuria o proteinuria en rango no nefrótico; otros tienen un cuadro combinado de síndrome nefrótico y nefrítico. En el pasado, se reconocían dos tipos fundamentales de GNMP (I y II) en función de los hallazgos ultraestructurales, de inmunofluorescencia y microscópicos, así como de su patogenia, pero en la actualidad se sabe que se trata de dos entidades distintas, llamadas GNMP de tipo I y enfermedad por depósitos densos (la antes denominada GNMP de tipo II). La GNMP de tipo I es, sin duda, la más frecuente de ambas (aproximadamente 80% de casos).

PATOGENIA

En el desarrollo de la GNMP y de la enfermedad por depósitos densos participan mecanismos patógenos distintos.

- **Algunos casos de la GNMP de tipo I se pueden deber a inmunocomplejos circulantes**, de un modo parecido

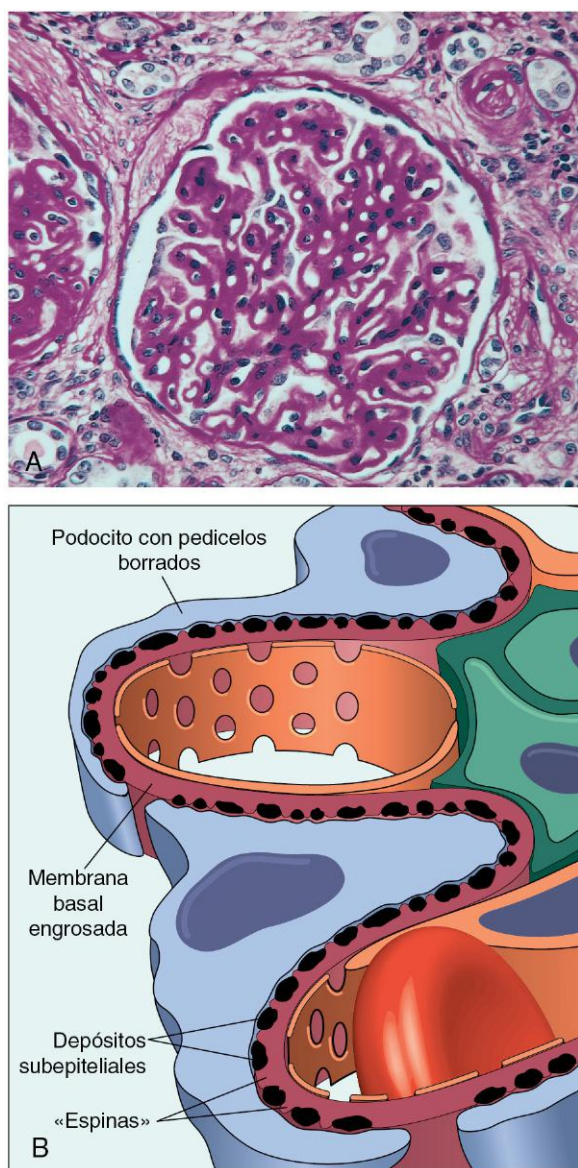


Figura 13-8 Nefropatía membranosa. **A.** Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (tinción de ácido peryódico de Schiff). **B.** Diagrama esquemático que ilustra los depósitos subepiteliales, el borrado de los pedículos y la presencia de «espinas» de material de la membrana basal entre los depósitos inmunitarios.

a la enfermedad del suero crónica, o bien se pueden relacionar con un antígeno que queda plantado con posterior formación *in situ* de los inmunocomplejos. En cualquier caso, se desconoce el antígeno inductor. La GNMP de tipo I también se asocia a antigenemia por virus de la hepatitis B y C, LES, infecciones de las comunicaciones auriculoventriculares e infecciones extrarrenales con antigenemia persistente o episódica.

- La patogenia de la **enfermedad por depósitos densos** es menos clara. **La principal alteración en este cuadro parece ser una activación excesiva del complemento.** Algunos pacientes presentan autoanticuerpos frente a la C3 convertasa, llamado **factor nefrítico C3**, que, según se cree, estabiliza la enzima y permite que se produzca una degradación no controlada de C3 y la activación de la vía alternativa del complemento. En algunos

pacientes se han descrito mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora del complemento llamada **factor H** o los autoanticuerpos frente al mismo. Estas alteraciones se traducen en una activación excesiva del complemento. La hipocomplementemia, que es más intensa en la enfermedad por depósitos densos, se debe, en parte, a un consumo excesivo de C3, pero también a una menor síntesis de esta molécula en el hígado. Todavía no está claro cómo la alteración del complemento induce los cambios glomerulares.

MORFOLOGÍA

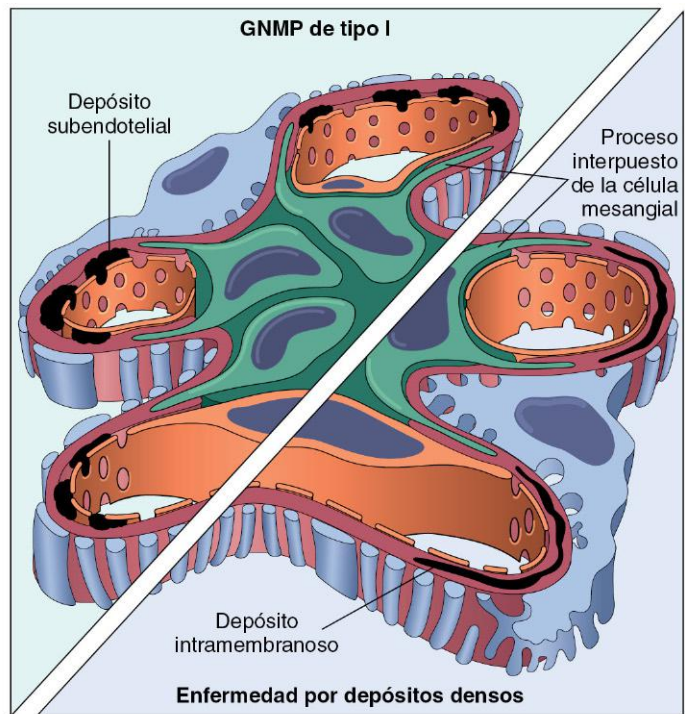
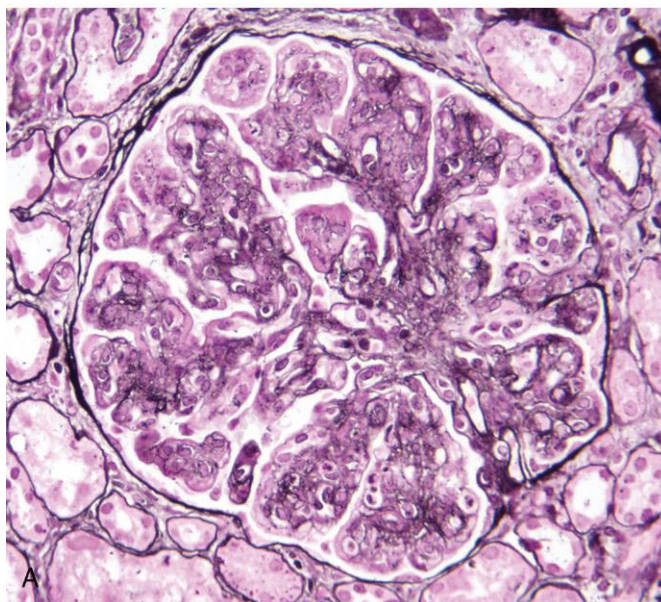
El estudio con microscopia óptica de la GNMP de tipo I y de muchos casos de enfermedad por depósitos densos es similar. Los glomérulos son grandes y muestran una **acentuación de su aspecto lobulado con proliferación de células mesangiales y endoteliales**, e infiltración leucocítica (fig. 13-9, A). La **MBG aparece engrosada** y, a menudo, la pared capilar glomerular presenta un doble contorno o aspecto en «raíl de tren», que se pone de manifiesto mejor con las tinciones de plata o ácido peryódico de Schiff (PAS). Esta **«duplicación» de la MBG** se debe a la extensión de las prolongaciones de las células mesangiales e inflamatorias hacia las asas capilares periféricas y el depósito de matriz mesangial (fig. 13-9, B).

La **GNMP de tipo I** se caracteriza por unos **depósitos electrodensos subendoteliales** definidos (v. fig. 13-9, B). En el estudio de inmunofluorescencia se reconocen depósitos de C3 con un patrón granular irregular, y también es frecuente encontrar IgG y componentes precoces del complemento (C1q y C4), lo que es indicativo de una patogenia asociada a inmunocomplejos.

Por el contrario, en la bien llamada **enfermedad por depósitos densos**, la lámina densa y el espacio subendotelial de la MBG se transforman en una estructura irregular, con forma de trenza muy electrodensa, en relación con el depósito de un material de composición desconocida. Existe C3 en unos focos grumosos irregulares y segmentarios lineales en la membrana basal y el mesangio. En general, no se identifican IgG ni los componentes iniciales de la vía clásica del complemento (C1q y C4).

Curso clínico

El principal modo de presentación (aproximadamente 50% de los casos) es como un síndrome nefrótico, aunque la GNMP y la enfermedad por depósitos densos pueden debutar como una nefritis aguda o una proteinuria leve. El pronóstico de la GNMP de tipo I es malo en general. En un estudio, ninguno de los 60 pacientes seguidos durante 1 a 20 años consiguió una remisión completa. El 40% evolucionaron a una insuficiencia renal terminal, el 30% presentaron grados variables de insuficiencia renal y el 30% restante desarrollaron un síndrome nefrótico persistente sin insuficiencia renal. La enfermedad por depósitos densos presenta un pronóstico incluso peor y reaparece con más frecuencia en los sujetos sometidos a un trasplante renal. La GNMP de tipo I puede asociarse a otros trastornos (**GNMP secundaria**), como LES, hepatitis B y C, hepatopatía crónica e infecciones bacterianas crónicas. De hecho, muchos de los casos considerados idiopáticos parecen estar relacionados con la hepatitis C y la crioglobulinemia asociada.



B

Figura 13-9 A. Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) que muestra proliferación de la célula mesangial, engrosamiento de la membrana basal, infiltración leucocítica y acentuación de la arquitectura lobular. **B.** Representación esquemática de los patrones en los dos tipos de GNMP. En el tipo I hay depósitos subendoteliales; el tipo II, en la actualidad denominado enfermedad de depósitos densos, se caracteriza por depósitos densos intramembranosos. En ambos, la interposición mesangial da la apariencia de membrana basal dividida, cuando se ve con microscopia óptica.

RESUMEN

Síndrome nefrótico

- El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria, que da lugar a hipoalbuminemia y edema.
- La lesión de los podocitos es un mecanismo subyacente de proteinuria y puede ser el resultado de causas no inmunitarias (como en la ECM y la GEFS) o inmunitarias (como en la nefropatía membranosa).
- La ECM es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños; se manifiesta por proteinuria y borrado de los pedicelos glomerulares sin depósitos de anticuerpo; se desconoce la patogenia; la enfermedad responde bien al tratamiento con corticoides.
- La GEFS puede ser primaria (lesión de los podocitos por mecanismo desconocido) o secundaria (p. ej., como consecuencia de una GN anterior, hipertensión o infección, como por VIH); los glomerulos muestran obliteración focal de las luces de los capilares y pérdida de los pedicelos de los podocitos; con frecuencia, la enfermedad es resistente al tratamiento y puede progresar a insuficiencia renal terminal.
- La *nefropatía membranosa* se debe a una respuesta autoinmunitaria, que, con más frecuencia, se dirige frente al receptor de la fosfolipasa A₂ de los podocitos; se caracteriza por unos depósitos granulares de anticuerpos por debajo del epitelio, con engrosamiento de la MBG y pérdida de los pedicelos, asociados a escasa o nula inflamación; la enfermedad suele ser resistente al tratamiento con esteroides.

- Actualmente, la GNMP y la enfermedad por depósitos densos son consideradas dos entidades diferentes. La primera se debe a un depósito de inmunocomplejos, mientras que la segunda es secundaria a una disregulación del complemento. Ambas pueden cursar como síndrome nefrótico y/o nefrítico.

Síndrome nefrítico

El síndrome nefrítico es un complejo clínico, habitualmente de comienzo agudo, caracterizado por: 1) *hematuria* con eritrocitos dismorfos y cilindros eritrocíticos en la orina; 2) algún grado de *oliguria* y *azoemia*, y 3) *hipertensión*.

Aunque también puede haber algo de proteinuria e incluso edema, normalmente no son tan intensos como en el síndrome nefrótico. Las lesiones que produce el síndrome nefrítico tienen en común la proliferación de células dentro del glomérulo, acompañadas de infiltración leucocítica inflamatoria. Esta reacción inflamatoria lesiona las paredes capilares, lo que permite el paso de eritrocitos a la orina, e induce cambios hemodinámicos que determinan una reducción en la FG. Clínicamente, esta disminución de la FG se manifiesta con oliguria, retención recíproca de líquidos y azoemia. Es probable que la hipertensión sea el resultado de la retención de líquidos y de un aumento de liberación de renina por los riñones isquémicos.

El síndrome nefrítico agudo puede ser secundario a trastornos sistémicos, como LES, o ser el resultado de una glomerulopatía primaria. Un ejemplo de esto último es la GN postinfecciosa aguda.

Glomerulonefritis postinfecciosa (postestreptocócica) aguda

La GN aguda postinfecciosa, una de las glomerulopatías más frecuentes, es producida por el depósito glomerular de inmunocomplejos que determina la proliferación y lesión de las células glomerulares, así como la infiltración por leucocitos, sobre todo neutrófilos. El antígeno incitador puede ser exógeno o endógeno. El patrón exógeno prototipo se encuentra en la GN postestreptocócica. Las infecciones por gérmenes distintos de los estreptococos también pueden provocar una GN postinfecciosa. Entre ellos destacan algunos neumococos y estafilococos, además de algunos virus frecuentes, como el del sarampión, el de la parotiditis, el de la varicela, y los de la hepatitis B y C. Los antígenos endógenos, como se observa en el LES, también pueden provocar una GN proliferativa, pero con mayor frecuencia inducen una nefropatía membranosa (v. anteriormente), en la que no se reconocen la infiltración de neutrófilos característica de la GN postinfecciosa.

El caso clásico de GN postestreptocócica se produce en un niño a las 1-4 semanas de recuperarse de una infección por estreptococos del grupo A. Solo algunas cepas «nefritógenas» de los estreptococos β -hemolíticos provocan daño glomerular. En la mayor parte de los casos, la infección inicial afecta a la faringe o a la piel.

PATOGENIA

La GN postestreptocócica es una enfermedad por inmunocomplejos en la que el daño tisular se debe, principalmente, a la activación del complemento por vía clásica. En ella están presentes las características típicas de las enfermedades por inmunocomplejos, como hipocomplementemia y depósitos granulares de IgG y complemento en la MBG. Posiblemente los antígenos más importantes sean proteínas estreptocócicas. Entre los antígenos específicos implicados en la patogenia se encuentran la exotoxina B del estreptococo (Spe B) y la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) estreptocócica. Ambas activan la vía alternativa del complemento, y muestran afinidad por las proteínas glomerulares y la plasmína. No está claro si los inmunocomplejos se forman principalmente en la circulación o *in situ* (mediante la unión de los anticuerpos a antígenos bacterianos «plantados» en la MBG).

MORFOLOGÍA

Con la microscopía óptica, el cambio más característico en la GN postinfecciosa es una **celularidad aumentada** en los penachos glomerulares —que afecta a casi todos los glomérulos, de ahí el término **difusa** (fig. 13-10, A)—. El aumento de celularidad está producido por la proliferación e hinchazón de las células del endotelio y mesangiales, así como por infiltración neutrófila y monocítica. A veces se observa necrosis de las paredes capilares. En unos pocos casos, también puede haber «semilunas» (descritas más adelante) dentro del espacio urinario en respuesta a la intensa lesión inflamatoria. La microscopía electrónica muestra depósitos de inmunocomplejos, dispuestos en forma de «**gorobas**» subendoteliales, intramembranas o, más a menudo, **subepiteliales**, alojadas contra la MBG (fig. 13-10, B). Ocasionalmente, también hay depósitos mesangiales. Los estudios con inmunofluorescencia revelan **depósitos granulares de IgG y complemento** dispersos dentro de las paredes capilares y en algunas zonas mesangiales, que se corresponden con los depósitos visualizados con microscopía electrónica. Habitualmente, estos se limpian en un período de 2 meses, aproximadamente.

Curso clínico

El comienzo de la nefropatía tiende a ser abrupto, anunciado por malestar, febrícula, náuseas y síndrome nefrítico. En el caso habitual, la oliguria, la azoemia y la hipertensión solo son de leves a moderadas. Normalmente, hay hematuria macroscópica; la orina tiene un aspecto marrón ahumado, más que roja brillante. Una característica constante de la enfermedad es la presencia de cierto grado de proteinuria y, como se ha descrito anteriormente, puede ser tan grave que, en ocasiones, provoca un síndrome nefrótico. Las concentraciones de complemento sérico están disminuidas durante la fase activa de la enfermedad, mientras que las de anticuerpos séricos antiestreptolisina O están elevadas en los casos postestreptocócicos.

En la mayoría de los niños, la recuperación se produce en los casos epidémicos. Algunos niños muestran GNRP debido a la lesión grave con semilunas o nefropatía crónica provocada por la cicatrización secundaria. El pronóstico en los casos esporádicos

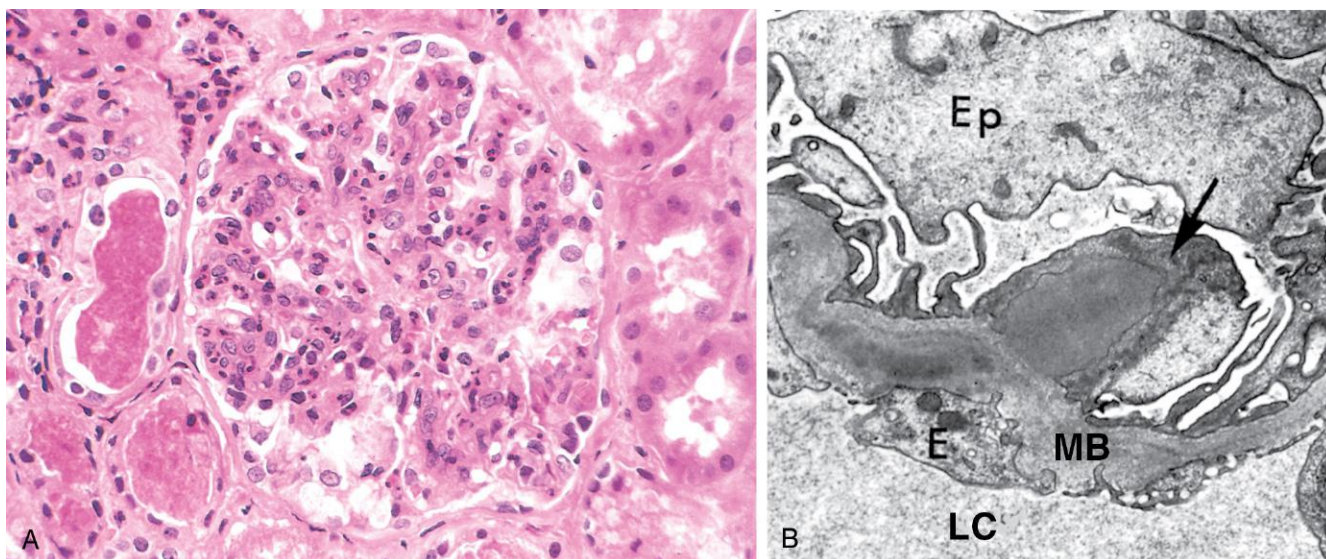


Figura 13-10 Glomerulonefritis postestreptocócica. **A.** La hiper celularidad glomerular está producida por leucocitos intracapilares y proliferación de células glomerulares intrínsecas. Obsérvense los cilindros eritrocíticos en los túbulos. **B.** Típica «goroba» subepitelial electrodensa (flecha) y depósitos intramembranosos. E, célula endotelial; Ep, célula epitelial visceral (podocitos); LC, luz capilar; MB, membrana basal.

es menos claro. Del 15 al 50% de los pacientes adultos desarrollan nefropatía terminal al cabo de pocos años o en 1-2 décadas, en función de la gravedad clínica e histológica. Sin embargo, en los niños, la prevalencia de cronicidad tras los casos esporádicos de GN postinfecciosa aguda es mucho menor.

Nefropatía IgA

Habitualmente, esta afección afecta a los niños y a los adultos jóvenes, y empieza como un episodio de hematuria intensa que ocurre 1-2 días después de una infección inespecífica de las vías respiratorias altas. La hematuria suele durar varios días y después remite, si bien reaparece cada pocos meses. A menudo, se asocia a dolor lumbar. *La nefropatía IgA es una de las causas más frecuentes de hematuria microscópica o macroscópica recidivante, y es la glomerulopatía más frecuente en todo el mundo revelada mediante biopsias renales.*

El rasgo patógeno característico es el depósito de IgA en el mesangio. Algunos autores han considerado que la nefropatía IgA es una variante localizada de la *púrpura de Schoenlein-Henoch*, caracterizada también por depósito de IgA en el mesangio. En contraste con la nefropatía IgA, que es puramente un trastorno renal, la *púrpura de Schoenlein-Henoch* es un síndrome sistémico que afecta a la piel (exantema purpúrico), al tubo digestivo (dolor abdominal), a las articulaciones (artritis) y a los riñones.

PATOGENIA

Las evidencias que se están acumulando sugieren que la nefropatía IgA se asocia a una alteración en la producción y eliminación tanto de IgA como de los anticuerpos frente a la IgA glucosilada de forma anómala. La IgA, que es la principal inmunoglobulina en las secreciones mucosas, está aumentada en el 50% de los pacientes que presentan una nefropatía IgA secundaria al aumento de la producción del subtipo IgA1 por las células plasmáticas medulares. Además, en algunos casos se identifican inmunocomplejos circulantes que contienen IgA. Se plantea la posibilidad de que exista una influencia genética, ya que este trastorno aparece en familias y hermanos con antígenos leucocíticos humanos (HLA) idénticos, y también por el aumento de la frecuencia de determinados genotipos de HLA y complemento en algunas poblaciones. Asimismo, los estudios han identificado una alteración en la glucosilación de la IgA1, que disminuye su eliminación plasmática y favorece el depósito en el mesangio. Esta IgA1 anómala también puede inducir unos anticuerpos IgG específicos frente a los glucanos. La llamativa presencia de IgA en los depósitos mesangiales se puede deber al atrapamiento de inmunocomplejos IgA, y la ausencia de C1q y C4 en los glomérulos es indicativa de la activación de la vía alternativa del complemento. Si se analizan todos estos datos en conjunto, sugieren que, en los individuos con una susceptibilidad genética, la exposición respiratoria o digestiva a determinados antígenos microbianos o de otro tipo (p. ej., virus, bacterias, proteínas alimentarias) puede aumentar la síntesis de IgA, con la glucosilación anómala de algunas de estas moléculas y el consiguiente depósito de inmunocomplejos con IgA e inmunocomplejos que contienen IgA en el mesangio, donde activan la vía alternativa del complemento e inician la lesión glomerular. Una observación que apoya esta idea es el aumento de la frecuencia de nefropatía IgA en pacientes con enfermedad celíaca en los que se encuentran defectos de la mucosa intestinal, así como en sujetos con hepatopatías, en los que se producen alteraciones en la eliminación hepatobiliar de los complejos IgA (**nefropatía IgA secundaria**).

MORFOLOGÍA

Histológicamente, las lesiones en la nefropatía IgA varían considerablemente. Los glomérulos pueden ser normales o presentar ensanchamiento mesangial e inflamación segmentaria confinada a algunos glomérulos (GN proliferativa focal), proliferación mesangial difusa (GN mesangioproliferativa) o (rara vez) GN con semilunas manifiesta. La imagen característica de inmunofluorescencia es el **depósito mesangial de IgA**, a menudo con C3 y properdina, y cantidades menores de IgG o IgM (fig. 13-11). No suelen identificarse componentes iniciales de la vía clásica del complemento. La microscopia electrónica confirma la presencia de depósitos electrodensos en el mesangio. Estos pueden extenderse a la zona subendotelial de las paredes de los capilares adyacentes en una minoría de los casos, habitualmente aquellos que tienen proliferación focal. Los hallazgos de la biopsia ayudan a predecir si existe riesgo de progresión o respuesta a la intervención.

Curso clínico

La enfermedad afecta, la mayor parte de las veces, a niños y a adultos jóvenes. Más de la mitad de los que tienen nefropatía IgA presentan hematuria macroscópica tras una infección del aparato respiratorio o, menos frecuentemente, al tubo digestivo o a las vías urinarias; el 30-40% tienen hematuria solo microscópica, con o sin proteinuria; y el 5-10% desarrolla un síndrome típico de nefritis aguda. La hematuria suele durar varios días y después remite, pero recidiva cada pocos meses. El curso subsiguiente es muy variable. Muchos individuos mantienen una función renal normal durante décadas. El 25-50% de los casos muestran una progresión lenta a una insuficiencia renal crónica en un período de 20 años. Los hallazgos de la biopsia renal pueden ayudar a identificar a los pacientes de mal pronóstico, que se caracterizan por una proliferación mesangial difusa, esclerosis segmentaria, proliferación endocapilar o fibrosis tubulointersticial.

Nefritis hereditaria

La nefritis hereditaria constituye un grupo de glomerulopatías hereditarias producidas por *mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la MBG*. La entidad mejor estudiada es el *síndrome de Alport*, en el que la nefritis se acompaña de sordera de conducción y varios trastornos del ojo, incluidas luxación del cristalino, cataratas posteriores y distrofia de la córnea.

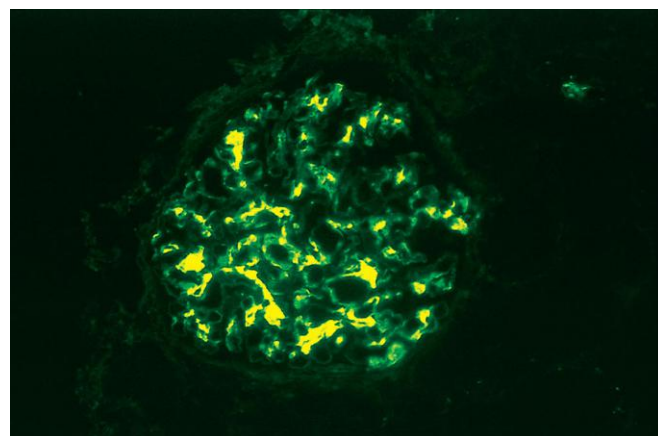


Figura 13-11 Nefropatía IgA que muestra los característicos depósitos de inmunofluorescencia de IgA, principalmente en las regiones mesangiales. IgA, inmunoglobulina A.

PATOGENIA

La MBG está compuesta, en gran medida, por colágeno de tipo IV, elaborado por heterotrímeros de las cadenas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ del colágeno de tipo IV. Este es crucial para que el cristalino, la cóclea y el glomérulo funcionen con normalidad. La mutación en cualquiera de las cadenas α da lugar a un ensamblaje defectuoso de los heterotrímeros, del que se derivan las manifestaciones de la enfermedad en el síndrome de Alport.

MORFOLOGÍA

Histológicamente, en la nefritis hereditaria, los glomérulos no tienen un aspecto llamativo hasta un estadio avanzado de la enfermedad, cuando puede haber esclerosis secundaria. En algunos riñones, las células intersticiales adoptan una apariencia espumosa como resultado de la acumulación de grasas neutras y mucopolisacáridos (**células espumosas**) como reacción a una marcada proteinuria. Al progresar, existen una glomeruloesclerosis creciente, esclerosis vascular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. En la microscopia electrónica, la **membrana basal de los glomérulos aparece delgada** y atenuada desde el principio del curso de la enfermedad. Más tarde, la MBG desarrolla focos irregulares de engrosamiento o atenuación con una división pronunciada y laminación de la lámina densa, lo que proporciona un aspecto en «**canasta de mimbre**».

Curso clínico

La herencia es heterogénea, la mayor parte de las veces ligada al cromosoma X, como resultado de la mutación del gen que codifica la cadena $\alpha 5$ del colágeno de tipo IV. Por tanto, los hombres tienden a estar afectados más a menudo y más gravemente que las mujeres, y desarrollan insuficiencia renal con más probabilidad. Rara vez, la herencia es autosómica recesiva o dominante, ligada a defectos en los genes que codifican las cadenas $\alpha 3$ o $\alpha 4$ del colágeno de tipo IV. A los 5 a 20 años de edad, los individuos con nefritis hereditaria presentan hematuria macroscópica o microscópica y proteinuria, y la insuficiencia renal franca se desarrolla entre los 20 y los 50 años de edad.

Las mujeres portadoras del síndrome de Alport ligado al cromosoma X o los portadores de ambos sexos en las formas autosómicas habitualmente presentan una hematuria persistente, que suele ser asintomática y sigue un curso benigno. En estos pacientes, la biopsia solo muestra el adelgazamiento de la MBG.

RESUMEN

Síndrome nefrítico

- El síndrome nefrítico se caracteriza por hematuria, oliguria con azoemia, proteinuria e hipertensión.
- Las causas más frecuentes son lesiones mediadas inmunológicamente, que se caracterizan por cambios proliferativos e infiltración de leucocitos.
- La GN *postinfecciosa aguda* suele desarrollarse tras una infección estreptocócica en niños y adultos jóvenes, pero puede ocurrir después de una infección con muchos otros organismos; está causada por depósito de inmunocomplejos,

principalmente en los espacios subepiteliales, con abundantes neutrófilos y proliferación de las células glomerulares. La mayoría de los niños afectados se recuperan; el pronóstico es peor en los adultos.

- La *nefropatía IgA*, caracterizada por depósito en el mesangio de inmunocomplejos que contienen IgA, es la causa más frecuente del síndrome nefrítico a escala mundial; asimismo, es una causa frecuente de hematuria de repetición; habitualmente afecta a niños y a adultos jóvenes, y tiene un curso variable.
- La *nefritis hereditaria (síndrome de Alport)* está producida por mutaciones en los genes que codifican el colágeno de la MBG; se manifiesta con hematuria y proteinuria lentamente progresivas, así como deterioro de la función renal; los glomérulos parecen normales en la microscopia óptica hasta un estadio avanzado de la enfermedad.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La GNRP es un síndrome clínico, no una forma etiológica específica de GN. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la función renal, hallazgos de laboratorio típicos de síndrome nefrítico y frecuente oliguria grave. Sin tratamiento, provoca la muerte por insuficiencia renal en el transcurso de semanas a meses. *El hallazgo histológico típico de la GNRP es la presencia de semilunas* (GN con semilunas).

PATOGENIA

La GN con semilunas se puede deber a diversas enfermedades, algunas limitadas al riñón y otras sistémicas. Aunque ningún mecanismo aislado permite explicar todos los casos, existen pocas dudas de que, en la mayor parte de los casos, las lesiones glomerulares tienen un mecanismo inmunológico. Las enfermedades que producen una GN con semilunas pueden asociarse a un trastorno conocido o ser idiopáticas. Cuando se puede identificar la causa, aproximadamente el 12% de los pacientes presentan una GN con semilunas mediada por anticuerpos frente a la MBG asociada o no a afectación pulmonar; el 44% desarrollan una GN por inmunocomplejos asociados a semilunas, y el 44% restante presentan una GN pauciinmunitaria con semilunas. Todos los casos tienen una lesión glomerular grave.

Glomerulonefritis con semilunas mediada por anticuerpos contra la membrana basal glomerular

La GN con semilunas mediada por anticuerpos anti-MBG se caracteriza por depósitos lineales de IgG y, en muchos casos, C3 en la MBG, como se ha comentado anteriormente. En algunos pacientes, los anticuerpos anti-MBG se ligan también a las membranas basales de los capilares alveolares pulmonares y dan lugar al cuadro clínico de hemorragia pulmonar asociada a insuficiencia renal. Se dice que estos pacientes sufren el *síndrome de Goodpasture* para distinguir este trastorno de los casos considerados idiopáticos, en los que se encuentra afectación renal sin una neumopatía asociada. Los anticuerpos anti-MBG identificados en el suero son útiles para establecer el diagnóstico. Es importante reconocer la GN con semilunas mediada por anticuerpos frente a la MBG, porque las personas afectadas se pueden beneficiar de la plasmaféresis, que elimina los anticuerpos patógenos de la circulación.

MORFOLOGÍA

Los riñones aparecen aumentados de tamaño y pálidos, y con frecuencia existen **hemorragias petequiales** en las superficies corticales. Los glomerulos muestran necrosis segmentaria y se producen roturas de la MBG, con la consiguiente proliferación de las células epiteliales parietales en respuesta a la exudación de las proteínas plasmáticas y el depósito de fibrina en el espacio de Bowman. Estas lesiones características de la proliferación se llaman **semilunas** por la forma que adoptan conforme van ocupando el espacio de Bowman. Las semilunas se producen tanto por la proliferación de las células parietales como por la migración de monocitos/macrófagos hacia el espacio de Bowman (fig. 13-12). Asimismo, puede encontrarse un número menor de otros tipos de leucocitos. La parte no afectada del glomerulo no presenta proliferación. Los estudios de inmunofluorescencia muestran un patrón intenso de tinción de depósitos de IgG y C3 lineales a lo largo de la MBG característico (v. fig. 13-4, B). Típicamente, estos anticuerpos reconocen el colágeno de tipo IV. Dada la distribución difusa de este en el glomerulo, la densidad de los complejos antígeno-anticuerpo no es tan elevada como para reconocerlos con microscopia electrónica, la cual puede mostrar focos de rotura definidos en la MBG. Finalmente, las semilunas obliteran el espacio de Bowman y comprimen los glomerulos. Con el tiempo, las semilunas se vuelven fibrosas y aparece glomeruloesclerosis.

Glomerulonefritis con semilunas mediada por inmunocomplejos

Las semilunas pueden ser una complicación de cualquiera de las nefritis mediadas por inmunocomplejos, incluida la GN postestreptocócica, el LES, la nefropatía IgA y la púrpura de Schoenlein-Henoch. En algunos casos se pueden demostrar los inmunocomplejos, pero no determinar la causa subyacente. Un hallazgo constante en este tipo de GN de cualquier etiología

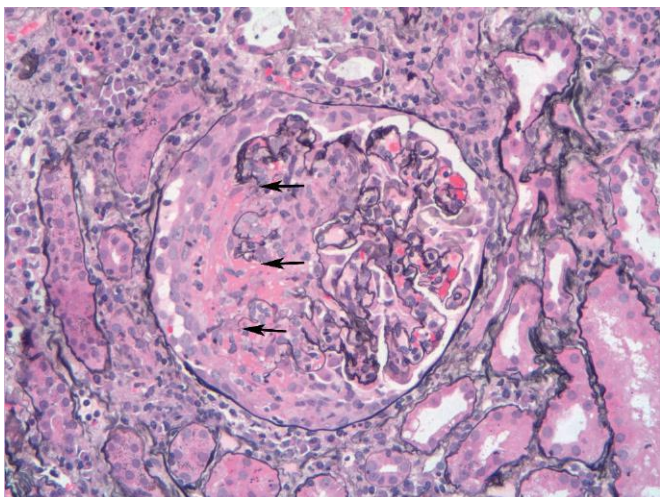


Figura 13-12 Glomerulonefritis (GN) con semilunas (tinción de plata metenamina de Jones). Obsérvense las áreas de necrosis con rotura de las asas capilares (flechas) y destrucción de las estructuras glomerulares normales, así como la masa adyacente con forma de semiluna de células proliferativas y leucocitos, que ocupan el espacio urinario. La distribución segmentaria de la GN necrosante y con semilunas es típica de la GN con semilunas asociada a anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA).

es el patrón característico de tipo granular (en «joroba») de la tinción de la MBG y/o del mesangio con inmunoglobulinas y/o complemento en la inmunofluorescencia. Este trastorno no suele responder a la plasmaféresis.

MORFOLOGÍA

Se reconoce una lesión grave que adopta la morfología de **necrosis segmentaria** y se rompe la MBG, con la consiguiente formación de semilunas, como ya se ha descrito. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la GN con semilunas asociada a la enfermedad por anticuerpos anti-MBG, los segmentos de los glomerulos sin necrosis muestran evidencias de una GN por inmunocomplejos de base (p. ej., proliferación difusa y exudado de leucocitos en la GN postinfecciosa o en el LES; proliferación mesangial en la nefropatía IgA o en la púrpura de Schoenlein-Henoch). Mediante inmunofluorescencia se demuestra la presencia del **patrón granular** característico de la enfermedad por inmunocomplejos, y los estudios con microscopia electrónica identifican depósitos definidos.

Glomerulonefritis con semilunas pauciinmunitaria

La GN con semilunas pauciinmunitaria se define por la ausencia de anticuerpos frente a la MBG o de depósito detectable de inmunocomplejos en la inmunofluorescencia o en la microscopia electrónica. Es típico encontrar anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) en suero, que están implicados en la etiopatogenia, como se describe en el capítulo 9, en algunas vasculitis. En algunos casos la GN con semilunas forma parte de una vasculitis sistémica, como la polivascularitis microscópica o la granulomatosis de Wegener. Sin embargo, en muchos casos, la GN con semilunas pauciinmunitaria se limita al riñón y se denomina idiopática.

MORFOLOGÍA

Los glomerulos presentan una **necrosis segmentaria** y la MBG se rompe con la consiguiente formación de semilunas (v. anteriormente). Los segmentos no afectados de los glomerulos parecen normales, sin proliferación o sin una presencia llamativa de células inflamatorias. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en la enfermedad por anticuerpos frente a la MBG, la inmunofluorescencia para identificar inmunoglobulinas o complemento es negativa o casi negativa y no se detectan depósitos en la microscopia electrónica.

Curso clínico

La GNRP suele cursar como un síndrome nefrítico, salvo porque la oliguria y la azoemia son mucho más pronunciadas. Puede aparecer proteinuria, que, en ocasiones, se aproxima al rango nefrótico. Algunos pacientes afectados desarrollan anuria y necesitan diálisis a largo plazo o someterse a un trasplante. El pronóstico guarda una relación aproximada con la fracción de glomerulos afectados. Cuando el paciente tiene semilunas en menos del 80% de los glomerulos, el pronóstico es mejor que cuando se supera este porcentaje. El intercambio de plasma es beneficioso en los casos de GN por anticuerpos frente a la MBG y síndrome de Goodpasture, así como en algunos de GN con semilunas pauciinmunitaria asociada a ANCA.

RESUMEN

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

- La GNRP es una entidad clínica con características del síndrome nefrítico y pérdida rápida de la función renal.
- La GNRP suele asociarse a una lesión glomerular grave, con necrosis y roturas de la MBG, y proliferación subsiguiente del epitelio parietal (semilunas).
- La GNRP puede estar mediada inmunológicamente, como ocurre cuando se desarrollan autoanticuerpos anti-MBG o cuando aparece como consecuencia de depósito de inmunocomplejos; también puede ser paucimunitaria, asociada a ANCA.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS TÚBULOS Y AL INTERSTICIO

En la mayoría de las formas de lesión tubular también está implicado el intersticio, así que las dos se describen juntas. En este epígrafe presentamos enfermedades caracterizadas por: 1) implicación inflamatoria de los túbulos y del intersticio (nefritis intersticial), y 2) lesión tubular isquémica o tóxica, lo que provoca las lesiones morfológicas propias de la LTA y el síndrome clínico de *lesión renal aguda*.

Nefritis tubulointersticial

La nefritis tubulointersticial (NTI) constituye un grupo de enfermedades inflamatorias de los riñones que afectan primariamente al intersticio y a los túbulos. Los glomerulos pueden estar completamente respetados o se afectan solo tardíamente en el curso de la enfermedad. En la mayoría de los casos de NTI producidas por infección bacteriana, la pelvis renal está afectada prominentemente —de aquí el término más descriptivo de *pielonefritis* (de *pyelo*, «pelvis»)—. El término *nefritis intersticial* se reserva, generalmente, para los casos de NTI de origen no bacteriano; entre estos se encuentran la lesión tubular inducida por fármacos, trastornos metabólicos como la hipopotasemia, la lesión física como la producida por irradiación, infecciones víricas y reacciones inmunitarias. En función de las características clínicas y del carácter del exudado inflamatorio, la NTI, independientemente del agente etiológico, puede dividirse en las categorías aguda y crónica. En la siguiente sección describimos la pielonefritis aguda, que siempre tiene un origen bacteriano, seguida de otras formas no bacterianas de nefritis intersticial.

Pielonefritis aguda

La *pielonefritis aguda*, una inflamación habitualmente supurativa del riñón y de la pelvis renal, está producida por infección bacteriana. Es una manifestación importante de la IVU, que implica afectación de la vía inferior (cistitis, prostatitis, uretritis), superior (pielonefritis) o de ambos. Como veremos, la gran mayoría de los casos de pielonefritis se asocian a IVU bajo. Sin embargo, esta última puede permanecer localizada sin extenderse hasta implicar a los riñones. Las IVU son problemas clínicos extraordinariamente frecuentes.

PATOGENIA

Los principales gérmenes causantes de la pielonefritis aguda son los bacilos entéricos gramnegativos. *Escherichia coli* es con diferencia el más frecuente. Otros gérmenes importantes son *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*.

Estos se suelen asociar a infecciones de repetición, sobre todo en pacientes sometidos a manipulaciones repetidas de las vías urinarias o que presentan alteraciones congénitas o adquiridas de la vía urinaria baja (v. más adelante). Los estafilococos y *Streptococcus faecalis* son otra causa posible de pielonefritis, pero son patógenos poco frecuentes en este contexto.

Las bacterias pueden llegar a los riñones desde la vía urinaria baja (infección ascendente) o por la corriente sanguínea (infección hematógena) (fig. 13-13). **Las IVU bajo ascendentes son la forma más importante y frecuente de llegada de las bacterias al riñón.** Tras la adherencia de las bacterias a las superficies mucosas se produce la colonización de la uretra distal (y del introito en las mujeres). Las propiedades determinadas genéticamente del urotelio y los patógenos bacterianos pueden facilitar la adherencia al revestimiento urotelial de las fimbrias de las bacterias (proteínas que se unen a receptores en la superficie de las células uroteliales), lo que determina la susceptibilidad a las infecciones. A continuación, los gérmenes llegan a la vejiga mediante un crecimiento expansivo de las colonias y al desplazarse a corriente respecto a la orina. Esto se puede observar durante la instrumentación uretral, como el sondaje y la cistoscopia. Aunque la **diseminación hematógena** es, con diferencia, la menos frecuente de las vías, se pueden encontrar casos de pielonefritis aguda por la diseminación a los riñones por las bacterias en el curso de una septicemia o endocarditis infecciosa.

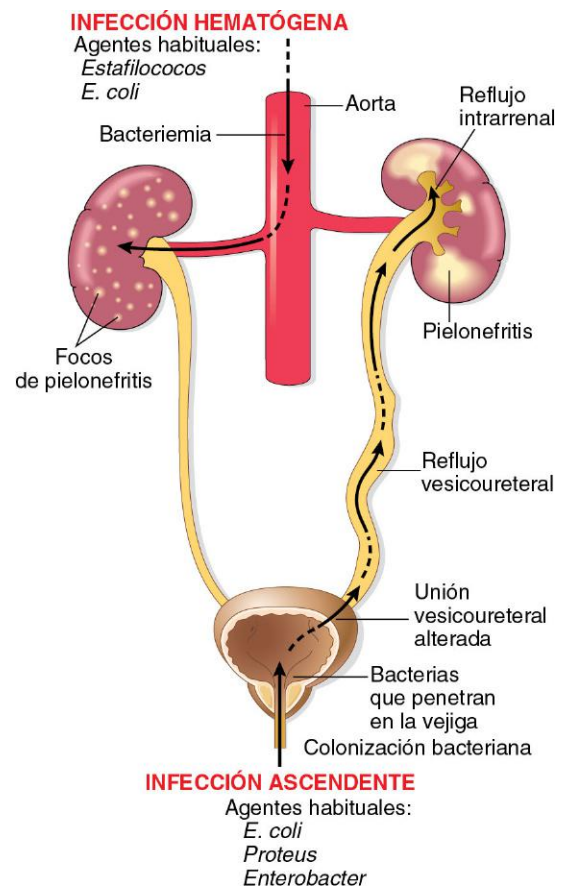


Figura 13-13 Vías de infección renal. La infección hematógena es el resultado de diseminación bacteriémica. Más frecuente es la infección ascendente, que es el resultado de una combinación de infección de la vejiga urinaria y de los reflujo vesicoureteral e intrarrenal.

Cuando no se refiere ninguna instrumentación, la IVU es más frecuente en las mujeres. La colonización por bacterias entéricas se ve favorecida por la estrecha proximidad entre la uretra femenina y el recto. Además, la uretra es corta y el traumatismo que sufre durante las relaciones sexuales facilita la entrada de las bacterias a la vejiga urinaria. En condiciones normales, la orina de la vejiga es estéril por las propiedades antimicrobianas de la mucosa vesical y el mecanismo de lavado que se asocia a una eliminación periódica de la orina. Sin embargo, cuando se produce una obstrucción del flujo o disfunción vesical, los mecanismos de defensa naturales de la vejiga son superados, lo que permite la aparición de la IVU. Cuando aparece estasis, las bacterias que se introducen en la vejiga se pueden multiplicar sin control y no son eliminadas o destruidas por la pared vesical. A partir de esta orina contaminada, las bacterias pueden ascender siguiendo los uréteres para infectar la pelvis y el parénquima renal. Por eso, las IVU resultan especialmente frecuentes en los pacientes con una obstrucción de las vías urinarias, como se describe en la hiperplasia prostática benigna o el prolapso uterino. La frecuencia de IVU está también aumentada en la diabetes, por la mayor susceptibilidad a las infecciones y a la disfunción vesical neurógena, que predispone a la estasis.

La insuficiencia del orificio vesicoureteral, que determina **reflujo vesicoureteral (RVU)**, es una causa importante de infección ascendente. El reflujo permite a las bacterias ascender por el uréter hacia la pelvis. Se describe RVU en el 20-40% de los niños pequeños con IVU, como consecuencia, en general, de una malformación congénita que determina una insuficiencia de la válvula ureterovesical. El RVU también puede ser adquirido en personas con una vejiga flácida en relación con una lesión medular o con una disfunción vesical neurógena secundaria a la diabetes. El RVU induce que en las vías urinarias quede orina residual tras la micción, lo que facilita el crecimiento bacteriano. Además, el RVU representa un mecanismo preparado para empujar la orina vesical infectada hacia la pelvis renal e incluso hacia el parénquima renal a través de los conductos abiertos en las puntas de las papilas (**reflujo intrarrenal**).

MORFOLOGÍA

Pueden estar implicados uno o ambos riñones. El que esté afectado puede ser de tamaño normal o estar agrandado. **Normalmente, en la superficie renal son aparentes macroscópicamente unos abscesos elevados, delimitados y amarillentos** (fig. 13-14). Pueden estar ampliamente diseminados o limitados a una región del riñón, o pueden confluir para formar una única zona grande de supuración.

El rasgo histológico característico de la pielonefritis aguda es una necrosis licuefactiva o la formación de absceso dentro del parénquima renal. En los primeros estadios, la supuración se limita al tejido intersticial, pero, más tarde, los abscesos se rompen dentro de los túbulos. Frecuentemente, dentro de la nefrona implicada se extienden grandes masas de neutrófilos intratubulares hasta los tubos colectores, lo que da lugar a los cilindros característicos de células blancas que se encuentran en la orina. Los glomérulos no suelen resultar afectados.

Cuando la obstrucción es prominente, el pus puede ser incapaz de drenar, por lo que acaba llenando la pelvis renal, los cálices y el uréter, y, en consecuencia, se produce una pionefrosis.

Una segunda (y afortunadamente infrecuente) forma de pielonefritis es la necrosis de las papilas renales, conocida como

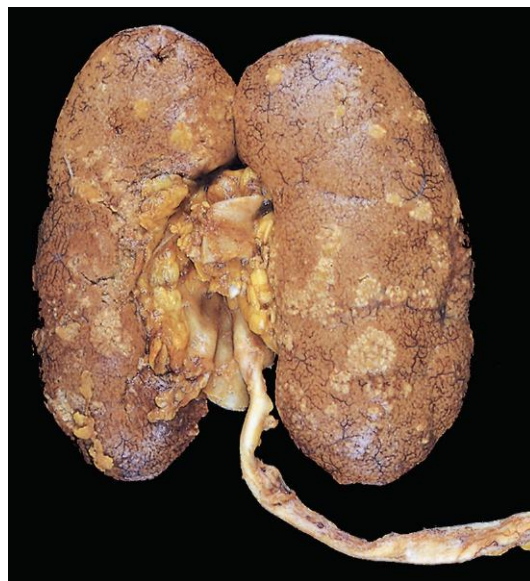


Figura 13-14 Pielonefritis aguda. La superficie cortical está llena de abscesos pálidos focales, más numerosos en el polo superior y en la región media de los riñones; el polo inferior está relativamente conservado. Entre los abscesos hay una congestión oscura de la superficie renal.

necrosis papilar. Hay tres trastornos predisponentes: la diabetes, la obstrucción de las vías urinarias y el abuso de analgésicos. Esta lesión consiste en una combinación de necrosis isquémica y supurativa de los extremos de las pirámides renales (papilas renales). El rasgo macroscópico patognomónico de la necrosis papilar es una necrosis bien delimitada, de color gris-blancuecino a amarillo, de los dos tercios apicales de las pirámides. Pueden afectarse una, varias o todas las papilas. Microscópicamente, los extremos de las papilas muestran una característica necrosis coagulativa, con infiltración neutrófila circundante.

Cuando la vejiga está implicada en una IVU, como suele suceder, da lugar a **cistitis aguda o crónica**. En casos de larga duración asociados a obstrucción, la vejiga puede ser macroscópicamente hipertrófica, con formación de trabéculas en sus paredes, o puede estar adelgazada y marcadamente distendida por la retención de orina.

Curso clínico

La pielonefritis aguda se suele asociar a trastornos predisponentes, como los que se han descrito anteriormente al abordar los mecanismos patógenos. Entre ellos se encuentran:

- *Obstrucción urinaria*, congénita o adquirida
- *Instrumentación* sobre las vías urinarias, sobre todo sondaje
- *Reflujo vesicoureteral*
- *Embarazo*: el 4-6% de las gestantes desarrollan bacteriuria en algún momento del embarazo y el 20-40% de las mismas terminan presentando una infección urinaria sintomática si no reciben tratamiento.
- *Sexo femenino y edad del paciente*. A partir del primer año de vida (edad en la cual las malformaciones congénitas de los hombres son ya evidentes) y hasta los 40 años aproximadamente las infecciones son mucho más frecuentes en las mujeres. Al aumentar la edad, también lo hace la incidencia en hombres, como consecuencia de la aparición de hiperplasia prostática, que determina una obstrucción del flujo urinario.

- *Lesiones renales preexistentes*, que provocan cicatrices intra-renales y obstrucción
- *Diabetes mellitus*, en la que los factores predisponentes más frecuentes son las infecciones y la disfunción vesical
- *Inmunodepresión e inmunodeficiencia*

La aparición de una pielonefritis aguda no complicada suele ser súbita, con aparición de dolor en el ángulo costovertebral y datos sistémicos de infección, como escalofríos, fiebre y malestar, así como signos localizadores hacia las vías urinarias, como disuria, frecuencia y urgencia. La orina aparece turbia porque contiene pus (piuria). Incluso sin antibioterapia, la evolución suele ser benigna y autolimitada. La fase sintomática de la enfermedad suele durar menos de 1 semana, aunque la bacteriuria puede ser mucho más prolongada. En general, la enfermedad es unilateral, y los pacientes afectados no desarrollan una insuficiencia renal, porque todavía conservan un riñón no afectado. En los casos en los que existen factores predisponentes, esta entidad puede hacerse recidivante o crónica, sobre todo en sujetos con afectación bilateral. La aparición de una necrosis papilar se asocia a un pronóstico mucho peor.

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo

La *pielonefritis crónica* se define aquí como una entidad morfológica en la que la inflamación intersticial y la cicatrización del parénquima renal se asocian a cicatrización macroscópicamente visible y deformidad del sistema pielocalicial. La pielonefritis crónica es una causa importante de insuficiencia renal crónica. Puede dividirse en dos formas: pielonefritis obstructiva crónica y pielonefritis asociada a reflujo.

Pielonefritis obstructiva crónica

Como ya se ha descrito, la obstrucción predispone a la infección del riñón. Las infecciones recidivantes añadidas a lesiones obstructivas difusas o localizadas dan lugar a brotes de repetición de inflamación renal y cicatrización que, finalmente, producen pielonefritis crónica. La enfermedad puede ser bilateral, como ocurre en las anomalías congénitas de la uretra (válvulas uretrales posteriores), lo que provoca una insuficiencia renal que resulta mortal, a menos que se corrija la anomalía, o unilateral, como ocurre con los cálculos y lesiones obstructivas unilaterales del uréter.

Pielonefritis crónica asociada a reflujo (nefropatía por reflujo)

Es la forma más frecuente de pielonefritis crónica cicatricial y el resultado del solapamiento de una IVU sobre un RVU congénito y reflujo intrarrenal. El reflujo puede ser unilateral o bilateral; así, la lesión renal resultante puede producir cicatrización y atrofia de uno de los dos riñones o puede afectar a ambos, lo que podría provocar una insuficiencia renal crónica.

MORFOLOGÍA

Pueden estar implicados uno o ambos riñones, bien difusamente o en placas. Incluso cuando la afectación es bilateral, los riñones no presentan el mismo grado de daño y, por tanto, no están retraídos por igual. Esta **cicatrización desigual** es útil para diferenciar la pielonefritis crónica de los riñones retraídos más simétricamente que se asocia a esclerosis vascular (a menudo denominada «nefroesclerosis benigna») y GN crónica. El rasgo característico de la pielonefritis crónica es la **cicatrización que afecta a la pelvis, a los cálices** o ambos, lo que da lugar a amputación papilar y a **marcadas deformidades de los cálices** (fig. 13-15).

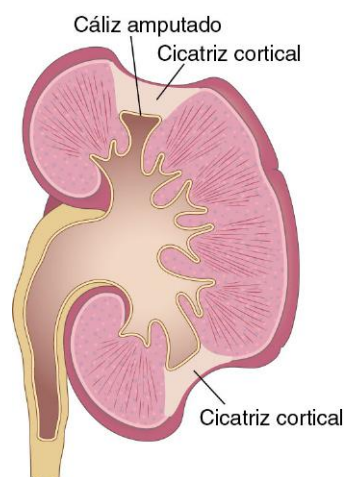


Figura 13-15 Típicas cicatrices gruesas de la pielonefritis crónica asociada al reflujo vesicoureteral. Las cicatrices suelen localizarse en los polos superior o inferior del riñón y se asocian a amputación de los cálices subyacentes.

Los cambios microscópicos son inespecíficos en gran medida, y pueden verse alteraciones similares con otros trastornos tubulointersticiales crónicos, como la nefropatía por analgésicos. El parénquima muestra los siguientes rasgos:

- Fibrosis intersticial e infiltración inflamatoria de linfocitos, células plasmáticas y, ocasionalmente, neutrófilos con distribución desigual.
- Dilatación o retracción de los túbulos, con atrofia del epitelio de revestimiento. Muchos de los túbulos dilatados contienen cilindros, que son de color rosado a azul, de apariencia brillante y positivos con la tinción con PAS, conocidos como cilindros coloideos, que sugieren la semejanza con el tejido tiroideo —de aquí el término descriptivo de «tiroidización»—. Ocasionalmente se ven neutrófilos dentro de los túbulos.
- Infiltración inflamatoria crónica y fibrosis que afectan a la mucosa del cáliz y a la pared.
- Arterioesclerosis producida por hipertensión, frecuentemente asociada.
- Glomeruloesclerosis, que se suele desarrollar como un proceso secundario en relación con la pérdida de nefronas (una mala adaptación ya comentada anteriormente).

Curso clínico

Muchos pacientes que presentan pielonefritis crónica consultan al médico en fases relativamente tardías de la evolución del proceso por la aparición gradual de una insuficiencia renal o porque se detectan signos de nefropatía en las pruebas de laboratorio convencionales. En otros casos, la nefropatía viene anticipada por el desarrollo de hipertensión. La imagen radiológica es típica. El riñón afectado aparece contraído de forma asimétrica con cierto grado de borrado y deformidad de los cálices (caliectasia). La presencia o ausencia de una significativa bacteriuria no tiene especial utilidad para establecer el diagnóstico; su ausencia no descarta, en absoluto, el diagnóstico de pielonefritis crónica. Si la enfermedad es bilateral y progresiva, se produce una disfunción tubular con pérdida de la capacidad de concentración, lo que se traduce en poliuria y nicturia.

Como se ha comentado, algunos pacientes con pielonefritis crónica o nefropatía por reflujo acaban desarrollando una glomeruloesclerosis secundaria, asociada a proteinuria; al final, todas estas lesiones contribuyen al desarrollo de una nefropatía crónica progresiva.

Nefritis intersticial inducida por fármacos

En esta época de uso generalizado de antibióticos y analgésicos, los fármacos se han convertido en una causa importante de daño renal. La NTI aguda secundaria a fármacos aparece como una reacción adversa frente a un número cada vez mayor de agentes. Esta entidad se asocia, sobre todo, a penicilinas sintéticas (metilcilina, ampicilina), a otros antibióticos sistémicos (rifampicina), a diuréticos (tiacidas), a antiinflamatorios no esteroideos y a otros muchos fármacos (fenindiona, cimetidina).

PATOGENIA

Muchos rasgos de esta enfermedad sugieren un mecanismo inmunitario. La evidencia clínica de hipersensibilidad incluye un período de latencia, eosinofilia y exantema; la naturaleza idiosincrásica de la reacción farmacológica (es decir, sin dependencia de dosis), y la reaparición de la hipersensibilidad tras la reexposición al mismo fármaco u otros con una estructura similar. Las concentraciones de IgE séricas están aumentadas en algunas personas, lo que sugiere una hipersensibilidad de tipo I, pero, en otros casos, el tipo de infiltración inflamatoria (como se describe más adelante) y la positividad de las pruebas cutáneas frente al fármaco son indicativos de una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV).

La secuencia más probable de acontecimientos patógenos es la siguiente. El fármaco actúa como hapteno, que, durante la secreción por los túbulos, se liga de forma covalente a algunos componentes citoplásmicos o extracelulares de las células tubulares, de modo que se vuelve inmunógeno. La consiguiente lesión tubulointersticial se produce por reacciones inmunitarias mediadas por IgE y células frente a las células tubulares o a su membrana basal.

MORFOLOGÍA

Las anomalías en las nefritis inducidas por fármacos están en el intersticio, que muestra edema pronunciado e infiltración por células mononucleares, principalmente linfocitos y macrófagos (fig. 13-16). Puede haber eosinófilos y neutrófilos, con frecuencia en elevadas concentraciones. Con algunos fármacos (p. ej., metilcilina, tiacidas, rifampicina), pueden verse granulomas intersticiales no necrosantes, con células gigantes. Los glomérulos son normales, excepto en algunos casos producidos por fármacos antiinflamatorios no esteroideos, cuando la reacción de hipersensibilidad también lleva al borrado de los extremos de los pedículos y a la aparición de un síndrome nefrótico.

Curso clínico

La enfermedad comienza aproximadamente a los 15 días (oscila entre 2 y 40 días) tras la exposición al fármaco y se caracteriza por *fiebre*, *eosinofilia* (que puede ser temporal), *exantema* (en cerca del 25% de las personas) y *anomalías renales*. Entre los hallazgos renales están hematuria, ausencia de proteinuria o mínima y leucocituria (incluyendo a veces eosinófilos). En aproximadamente el 50% de los casos, se produce un aumento de la concentración de creatinina sérica o insuficiencia renal aguda con oliguria, especialmente en pacientes ancianos. Es importante reconocer una insuficiencia renal inducida por fármacos, ya que a la retirada del agente responsable le sigue la recuperación, si bien pueden transcurrir varios meses hasta que la función renal se normalice.

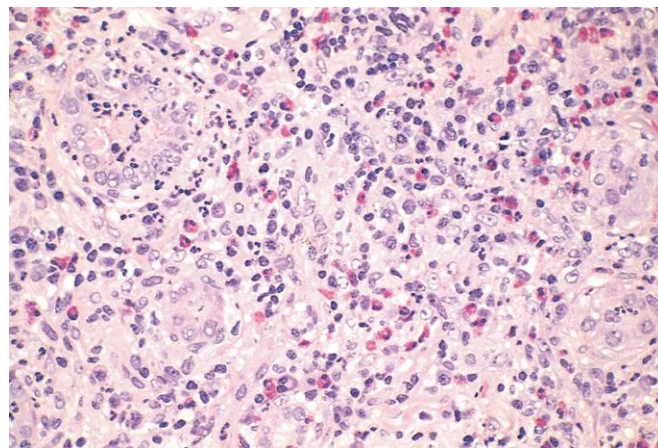


Figura 13-16 Nefritis intersticial producida por fármacos, con marcada infiltración eosinófila y mononuclear.

(Por cortesía del Dr. H. Renke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

RESUMEN

Nefritis tubulointersticial

- Enfermedades inflamatorias que afectan principalmente a los túbulos renales y al intersticio.
- La *pielonefritis aguda* es una infección bacteriana producida por la infección ascendente como resultado de reflujo, obstrucción u otra anomalía de las vías urinarias, o bien por diseminación hematógena de bacterias; se caracteriza por la formación de abscesos en los riñones, a veces con necrosis papilar.
- La *pielonefritis crónica* suele asociarse a obstrucción urinaria o reflujo; produce cicatrización del riñón afectado e insuficiencia renal gradual.
- La *nefritis intersticial inducida por fármacos* es una reacción inmunitaria ante un agente mediada por IgE o linfocitos T y que se caracteriza por inflamación intersticial, a menudo con eosinófilos abundantes y edema.

Lesión tubular aguda

La LTA es una entidad clínico-patológica caracterizada, morfológicamente, por lesiones en las células epiteliales tubulares y, clínicamente, por un deterioro agudo de la función renal con presencia de cilindros granulares y células tubulares en la orina. Esta constelación de cambios, que se llaman *lesión renal aguda*, se traduce clínicamente en una *reducción de la FG*. Cuando la LTA se debe a una lesión renal aguda, puede aparecer oliguria (definida como una diuresis inferior a 400 ml/día). Otras causas de lesión renal aguda son: 1) glomerulopatías graves que se manifiestan clínicamente como una GNRP; 2) lesión tubular aguda secundaria a una enfermedad vascular renal difusa, como la polivascularitis microscópica y las microangiopatías trombóticas, y 3) nefritis intersticial alérgica aguda inducida por fármacos, que, con frecuencia, no se asocia a una lesión tubular. Estos otros trastornos que se asocian a una lesión renal aguda se describen en otras partes de este capítulo.

La LTA se produce en distintas situaciones clínicas, por lo que es relativamente frecuente. La mayor parte de estas condiciones, que van desde un traumatismo grave a una pancreatitis aguda o una septicemia, comparten un período de flujo inadecuado

en todas o algunas regiones de los órganos periféricos, como los riñones, que, en ocasiones, aparece en el contexto de una hipotensión marcada con shock. El patrón de la LTA asociado a una reducción generalizada o localizada del flujo de sangre se conoce como *LTA isquémica*. Una transfusión de sangre incompatible u otras crisis hemolíticas, además de la mioglobinuria, también provocan un cuadro clínico que recuerda a una LTA isquémica. Otro patrón se llama *LTA nefrotóxica* y es producido por la exposición a diversos venenos, como metales pesados (p. ej., mercurio), disolventes orgánicos (p. ej., tetracloruro de carbono) y múltiples fármacos, como la gentamicina y otros antibióticos, además de los contrastes radiológicos. La LTA suele ser reversible, y una identificación y un tratamiento correctos pueden significar la diferencia entre la recuperación completa y la muerte.

PATOGENIA

Se cree que los acontecimientos decisivos en la LTA isquémica y nefrotóxica son:

- Lesión tubular. Las células epiteliales tubulares muestran una especial susceptibilidad a la anoxia y también son vulnerables a ser dañadas por toxinas (fig. 13-17). Varios factores predisponen a los túbulos a sufrir una lesión tóxica, como las concentraciones aumentadas en el interior de la célula de una serie de moléculas que son reabsorbidas o secretadas a través del túbulo proximal, además de la exposición a unas concentraciones elevadas de solutos lumbales que se concentran mediante la reabsorción del agua del FG.
- Alteraciones graves y persistentes del flujo de sangre que reducen el aporte de oxígeno y los sustratos a las células tubulares. La isquemia ocasiona múltiples alteraciones estructurales en las células epiteliales. La **pérdida de la polaridad celular** es un acontecimiento reversible precoz que conduce a una redistribución de las proteínas de la membrana (p. ej., Na^+ , K^+ -ATPasa) desde la superficie basolateral de las células tubulares a la luminal, con la consiguiente reducción de la reabsorción de sodio en los túbulos pro-

ximales y el aumento de la llegada de sodio a los túbulos distales. Esto último contribuye, mediante un sistema de retroalimentación tubuloglomerular, a la vasoconstricción de las arteriolas preglomerulares. La redistribución o la alteración de las integrinas que anclan las células tubulares determina que se separen de sus membranas basales y se suelten hacia la orina. Si se forma una cantidad suficiente de restos tubulares, se puede bloquear el flujo de orina (obstrucción por cilindros), con el consiguiente aumento de la presión intratubular y reducción de la FG. Además, el flujo de los túbulos lesionados puede salirse hacia el intersticio (reflujo), lo que aumenta la presión intersticial y colapsa los túbulos. Las células tubulares isquémicas expresan también quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión, como la P-selectina, que reclutan leucocitos y pueden participar en las lesiones tisulares (inflamación intersticial).

Asimismo, la lesión isquémica renal se caracteriza por unas graves alteraciones hemodinámicas, que provocan una disminución de la FG. La principal es la **vasoconstricción** intrarrenal, que determina una reducción del flujo plasmático glomerular y del aporte de oxígeno hacia los túbulos en la parte externa de la médula (rama ascendente gruesa y segmento recto del túbulo proximal) (v. fig. 13-17). Aunque se han asociado una serie de vías vasoconstrictoras con este fenómeno (renina-angiotensina, tromboxano A_2 , actividad nerviosa simpática), actualmente se cree que la vasoconstricción viene mediada por la **lesión endotelial subletal**, que determina un aumento de la liberación del vasoconstrictor endotelial **endotelina** y reduce la producción de las sustancias vasodilatadoras, como **óxido nítrico y prostaglandinas**. Por último, algunos datos indican que la isquemia o las toxinas pueden afectar de forma directa al glomérulo y reducir la superficie de FG eficaz.

Además de la vasoconstricción, en la patogenia de la LTA pueden participar la apoptosis y la necrosis de las células tubulares. Las células muertas pueden inducir una reacción inflamatoria (v. capítulo 2), que agrava la lesión tubular y los desajustes funcionales.

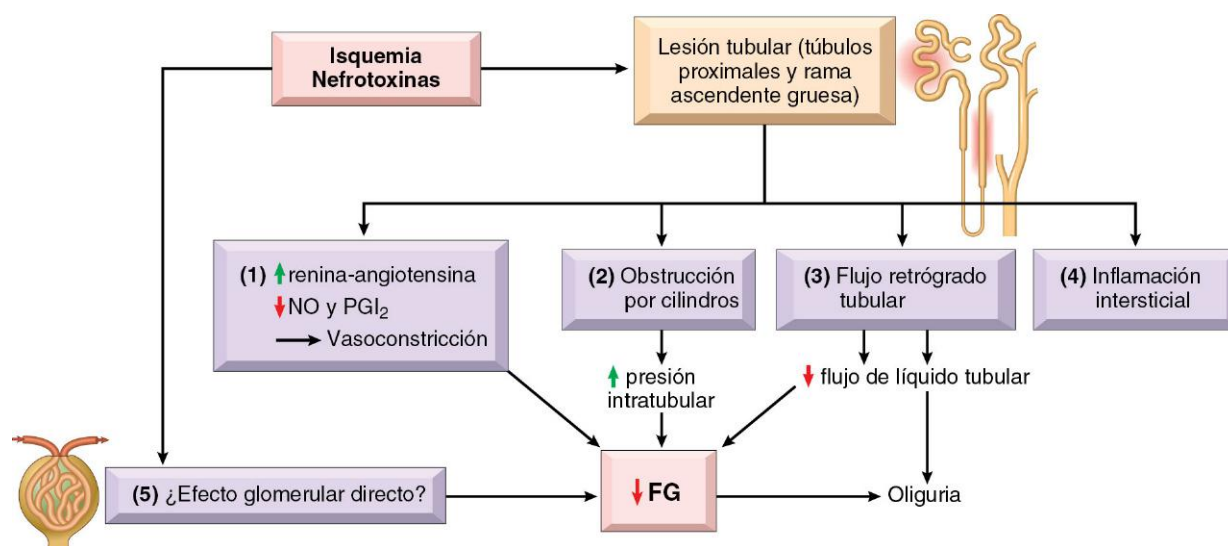


Figura 13-17 Mecanismos fisiopatológicos de la lesión renal aguda. Distintos procesos pueden ocasionar lesiones directas en los túbulos, lo que se traduce en una reducción de la filtración glomerular (FG) por múltiples mecanismos y que también induce la vasoconstricción. Algunas lesiones que provocan lesión tubular reducen también de forma directa la FG porque disminuyen el flujo renal. NO, óxido nítrico; PGI_2 , prostaglandina I_2 (prostaciclina).

(Modificado de Lameire N, et al: JASN 12:520-532, 2001.)

MORFOLOGÍA

La **LTA isquémica** se caracteriza por lesiones en las partes rectas del túbulo proximal y las ramas ascendentes gruesas, pero no se respeta ningún segmento de los túbulos proximal o distal. Con frecuencia se encuentran distintas **lesiones tubulares**, incluidas la atenuación de los bordes en cepillo de las células tubulares proximales, la vesiculización y la descamación de bordes en cepillo, la vacuolización de las células y la suelta de las células tubulares respecto de la membrana basal subyacente, con desprendimiento de las mismas hacia la orina. Un hallazgo adicional sorprendente es la presencia de cilindros proteináceos en los túbulos distales y los conductos colectores, que están constituidos por la proteína de Tamm-Horsfall (secretada en condiciones normales por el epitelio tubular), además de hemoglobina y otras proteínas plasmáticas. Cuando la LTA se debe a lesiones por aplastamiento, los cilindros pueden contener también mioglobina. En general, el intersticio muestra edema generalizado, con una leve infiltración inflamatoria, constituida por leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas. La imagen histológica de la **LTA tóxica** es muy similar, aunque con algunas diferencias. La necrosis franca resulta más llamativa en el túbulo proximal, y las membranas basales tubulares suelen estar respetadas.

Si el paciente sobrevive 1 semana, la regeneración epitelial resulta evidente y se reconoce como un revestimiento por epitelio cúbico bajo y presencia de mitosis en las células epiteliales tubulares que han sobrevivido. Las lesiones renales agudas que se asocian a una LTA de base como causa pueden cursar más con fibrosis que con reparación cuando las células del epitelio tubular proximal quedan detenidas en la fase G₂/M del ciclo celular tras la lesión, dado que esta parada amplifica los mediadores profibróticos.

Curso clínico

El curso clínico de una LTA isquémica viene dominado inicialmente por el acontecimiento médico, quirúrgico u obstétrico que lo desencadena. Los pacientes afectados suelen presentar manifestaciones de una lesión renal aguda, incluidas *oliguria y reducción de la FG*. No todos los afectados presentan oliguria; algunos tienen anuria, mientras que en otros, sobre todo cuando la lesión es más leve, puede aparecer una LTA no oligúrica. Durante la lesión renal aguda, la clínica dominante son las alteraciones electrolíticas, la acidosis, y los signos y síntomas propios de la uremia y de la sobrecarga de líquidos. En función de la gravedad y de la naturaleza de las lesiones de base y las comorbilidades asociadas, el pronóstico será variable. Cuando no se realiza tratamiento de soporte o diálisis, los pacientes pueden morir. Cuando la causa de la lesión renal aguda es una LTA, la reparación y la regeneración tubular pueden permitir una mejoría clínica gradual. Con cuidados de soporte, los pacientes que no fallecen por el problema precipitante de base tienen una alta probabilidad de recuperar la función renal, salvo que presentaran una nefropatía en el momento en que se produjo el daño agudo. En aquellos con una nefropatía de base, la recuperación completa es menos probable, y la progresión a una nefropatía terminal con el tiempo es desgraciadamente muy frecuente.

RESUMEN

Lesión tubular aguda

- La LTA es la causa más frecuente de lesión renal aguda; entre sus manifestaciones clínicas se encuentran alteraciones electrolíticas, acidosis, uremia y signos de sobrecarga de volumen, con frecuencia asociados a oliguria.

- La LTA es el resultado de lesión isquémica o tóxica de los túbulos renales, asociada a vasoconstricción intrarrenal, que da lugar a una FG reducida, así como a un aporte disminuido de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares.
- Morfológicamente, la LTA se caracteriza por lesión o necrosis de segmentos de los túbulos (típicamente los proximales), cilindros proteináceos en los túbulos distales y edema intersticial.

ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS VASOS SANGUÍNEOS

En casi todas las nefropatías los vasos sanguíneos renales están implicados de forma secundaria. También lo están en las enfermedades vasculares sistémicas, como las diversas formas de vasculitis, y con frecuencia los efectos sobre el riñón son clínicamente importantes (v. capítulo 9). El riñón está íntimamente implicado en la patogenia de la hipertensión tanto esencial como secundaria. En esta sección nos referiremos a las lesiones renales asociadas a con hipertensión benigna y maligna.

Arterionefrosclerosis

El término *arterionefrosclerosis* se emplea para describir el engrosamiento y la esclerosis de las paredes arteriales, así como los cambios renales asociados a hipertensión benigna. La alteración morfológica característica afecta a las arteriolas pequeñas y se conoce como *arterioloesclerosis hialina*. Se encuentra cierto grado de arterionefrosclerosis, pero leve, en la autopsia de muchas personas mayores de 60 años. La frecuencia y la gravedad de estas lesiones aumentan a cualquier edad en presencia de hipertensión.

PATOGENIA

Es importante destacar que muchas nefropatías provocan hipertensión y que esta puede, a su vez, asociarse a arterionefrosclerosis. Por tanto, esta lesión renal se suele superponer sobre otras nefropatías primarias. Se encuentran cambios similares en las arterias y arteriolas de pacientes con microangiopatías trombóticas crónicas. Se desconoce si la hipertensión provoca la arterionefrosclerosis o si una lesión microvascular renal sutil primaria provoca la hipertensión, lo cual acelera la esclerosis. Estudios recientes han implicado una mutación del gen de la apolipoproteína lipasa LI (el mismo gen involucrado en el aumento de riesgo de GEFS) con la elevada incidencia de arterionefrosclerosis descrita en afroamericanos. Los mecanismos de este aumento del riesgo de nefropatía se ignora, pero esta mutación es protectora frente a la tripanosomiasis, por lo que su prevalencia puede haberse influido por la selección natural.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los riñones están **simétricamente atroficos**, de modo que cada uno pesa 110-130 g y presentan una superficie con granularidad difusa y fina que recuerda la granulación del cuero. Microscópicamente, el cambio anatómico básico es el engrosamiento hialino de las paredes de las pequeñas arterias y arteriolas, conocido

como **arterioesclerosis hialina**. Esto aparece como un engrosamiento homogéneo, hialino y rosado, a expensas de la luz del vaso, con pérdida del detalle celular subyacente (fig. 13-18). El estrechamiento de la luz da lugar a una marcada disminución del flujo sanguíneo en los vasos afectados y, por tanto, produce isquemia en el órgano al que sirven. Todas las estructuras del riñón muestran atrofia isquémica. En casos avanzados de arterioneftrosclerosis, los penachos glomerulares pueden esclerosarse globalmente. Se observan atrofia tubular difusa y fibrosis intersticial, y, con frecuencia, existe una escasa infiltración linfocítica intersticial. Los vasos sanguíneos de mayor tamaño (arterias interlobulares y arciformes) muestran reduplicación de la lámina elástica interna, junto con engrosamiento fibroso de la media (**hiperplasia fibroelástica**) y de la subíntima.

Curso clínico

Esta lesión renal aislada rara vez produce daño intenso en el riñón, excepto en poblaciones genéticamente susceptibles, como los afroamericanos, en los que puede conducir a uremia y a la muerte. Sin embargo, todas las personas con esta lesión suelen mostrar algún deterioro funcional, como pérdida en la capacidad de concentración o una FG variablemente disminuida. Un hallazgo frecuente es un grado leve de proteinuria.

Hipertensión maligna

La hipertensión maligna, definida como presión arterial normalmente superior a 200/120 mmHg, es bastante menos frecuente en EE. UU. que la hipertensión «benigna» y la presentan solo cerca del 5% de las personas con presión sanguínea elevada. Puede surgir *de novo* (p. ej., sin hipertensión preexistente) o aparecer súbitamente en un sujeto con hipertensión leve. En países menos desarrollados, ocurre más a menudo.

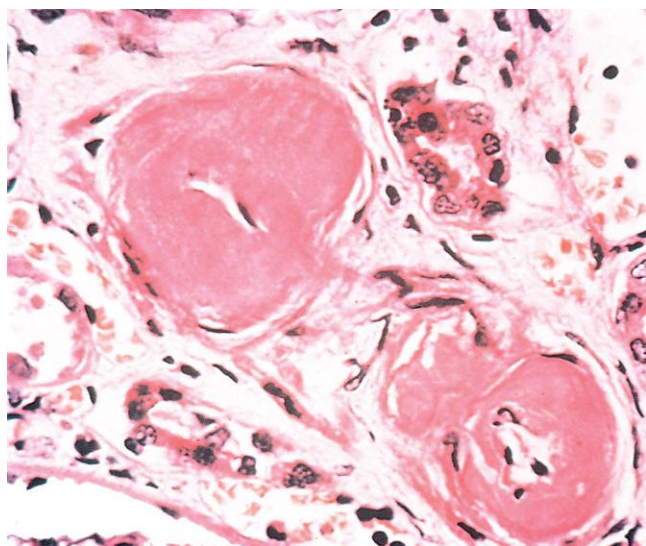


Figura 13-18 Nefrosclerosis benigna. Imagen a gran aumento de dos arteriolas con depósito hialino, engrosamiento marcado de las paredes y luz estrechada.

(Por cortesía del Dr. M. A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

PATOGENIA

La base de este empeoramiento en individuos hipertensos no está clara, pero se ha sugerido la siguiente secuencia de acontecimientos. El episodio inicial parece ser alguna forma de daño vascular en los riñones. Más frecuentemente, esto es producido por una hipertensión de larga duración, que, finalmente, provoca una lesión de las paredes arteriolas. El resultado es un aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos para el fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, lesión endotelial y depósito de plaquetas. Esto lleva a la aparición de **necrosis fibrinoide** de las arteriolas y de las pequeñas arterias, y a trombosis intravascular. Los factores mitógenos de las plaquetas (p. ej., factor de crecimiento derivado de las plaquetas) y el plasma producen hiperplasia de la íntima en los vasos, lo que da lugar a la **arterioesclerosis hiperplásica** típica de la hipertensión maligna y de microangiopatías trombóticas morfológicamente similares (v. más adelante), así como a un estrechamiento ulterior de la luz. Los riñones se vuelven marcadamente isquémicos. Con la grave implicación de las arteriolas renales aferentes, el sistema renina-angiotensina recibe un estímulo poderoso. A su vez, esto propicia un ciclo de autoperpetuación, en el cual la angiotensina II produce vasoconstricción intrarrenal, y la isquemia renal consiguiente perpetúa la secreción de renina. Asimismo, las concentraciones de aldosterona están elevadas, y la retención de sal contribuye, indudablemente, al aumento de la presión sanguínea.

MORFOLOGÍA

El riñón puede ser de tamaño esencialmente normal o estar ligeramente retraído, en función de la duración y de la gravedad de la enfermedad hipertensiva. Pueden aparecer **hemorragias petequiales punteadas** sobre la superficie cortical debido a la rotura de arteriolas o de los capilares glomerulares, lo que da al riñón una **apariencia peculiar en picadura de pulgas**.

Los cambios microscópicos reflejan los acontecimientos patógenos descritos anteriormente. El daño en los vasos pequeños se manifiesta como **necrosis fibrinoide** de las arteriolas (fig. 13-19, A). Las paredes de los vasos muestran una apariencia homogénea, granular y eosinófila que enmascara el detalle subyacente. En las arterias interlobulares y en las grandes arteriolas, la proliferación de las células de la íntima produce una apariencia en capas de cebolla (fig. 13-19, B). Este nombre se deriva de la disposición concéntrica de las células cuyo origen se cree que está en el músculo liso de la íntima, aunque este aspecto no se ha establecido del todo. Esta lesión, denominada **arterioesclerosis hiperplásica**, produce un marcado estrechamiento de arteriolas y pequeñas arterias, hasta el punto de provocar su total obliteración. En la necrosis también pueden estar implicados los glomérulos, con microtrombos dentro de ellos, y las arteriolas necróticas. Se ven lesiones similares en personas con microangiopatías trombóticas agudas (descritas más adelante) y en pacientes con esclerodermia en las crisis renales.

Curso clínico

El síndrome completamente desarrollado de la hipertensión maligna se caracteriza por papiledema, encefalopatía, anomalías cardiovasculares e insuficiencia renal. Más a menudo,

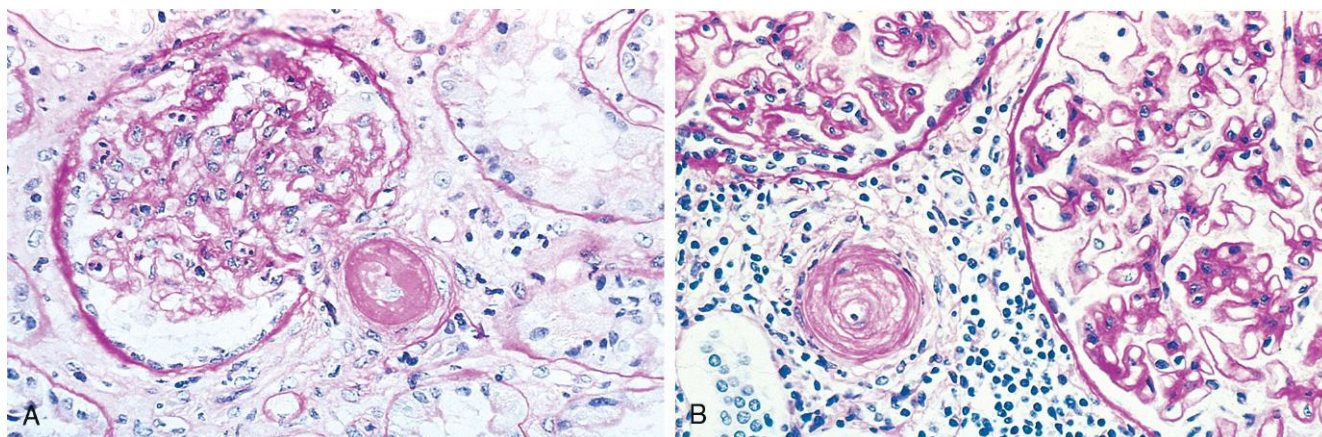


Figura 13-19 Hipertensión maligna. **A.** Necrosis fibrinoide de la arteriola aferente (tinción de ácido peryódico de Schiff). **B.** Arterioesclerosis hiperplásica (lesión en capas de cebolla).

(Por cortesía del Dr. H. Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

los síntomas precoces se relacionan con *presión intracraneal aumentada* y entre ellos destacan cefalea, náuseas, vómitos y dificultades visuales, especialmente escotomas, o moscas volantes. Al comienzo de una situación de presión sanguínea que aumenta rápidamente, existe una marcada proteinuria y hematuria microscópica o, a veces, macroscópica, pero no hay alteración significativa de la función renal. Sin embargo, pronto *se desarrolla lesión renal aguda*. El síndrome constituye una verdadera urgencia médica que requiere iniciar cuanto antes un tratamiento antihipertensivo rápido y agresivo antes de que se desarrollen lesiones renales irreversibles. Aproximadamente el 50% de los pacientes sobreviven al menos 5 años, y todavía se están haciendo más progresos. El 90% de las muertes están producidas por uremia, y el 10% restante, por hemorragia cerebral o insuficiencia cardíaca.

Microangiopatías trombóticas

Como se ha comentado ya en el capítulo 11, el término *microangiopatía trombótica* alude a lesiones presentes en distintos síndromes clínicos caracterizados, morfológicamente, por una *trombosis diseminada de la microcirculación* y, clínicamente, por *anemia hemolítica microangiopática*, *trombocitopenia* y, en algunos casos, *insuficiencia renal*. Entre las causas frecuentes de microangiopatía trombótica se encuentran

- SHU infantil
- Distintas formas de SHU del adulto
- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)
- Diversos fármacos
- Hipertensión maligna o esclerodermia

PATOGENIA

Los principales factores patógenos en las microangiopatías trombóticas son la activación endotelial (la principal alteración en el SHU), y la activación y agregación plaquetaria (predominante en la PTT). Ambos se pueden deber a una serie de agresiones externas y mutaciones hereditarias y, en conjunto, determinan una trombosis excesiva en los vasos pequeños, que es la característica de estos dos procesos.

- El **SHU infantil** es la forma mejor caracterizada dentro de los síndromes renales asociados a una microangiopatía trombótica. Hasta el 75% de los casos se producen después

de una infección intestinal por *E. coli* productora de toxina Shiga, como se describe en las epidemias ocasionadas por la ingesta de carne contaminada (p. ej., hamburguesas) y en las infecciones por *Shigella dysenteriae* de tipo I. La patogenia de este síndrome está relacionada con los efectos de la toxina Shiga, que es transportada por los neutrófilos en la circulación. Las células endoteliales glomerulares renales son una diana porque las células expresan el receptor de membrana para esta toxina. La toxina ejerce múltiples efectos sobre el endotelio, como un aumento de la adherencia de los leucocitos y de la producción de endotelina, así como una pérdida del óxido nítrico endotelial (ambos favorecen la vasoconstricción) y (en presencia de citocinas, como el factor de necrosis tumoral) lesión endotelial. La toxina también consigue acceder a las células y ocasiona de forma directa la muerte celular. La consiguiente lesión endotelial provoca trombosis, que es más llamativa en los capilares glomerulares, las arteriolas aferentes y las arterias interlobulillares, además de vasoconstricción, que da lugar a la característica microangiopatía trombótica.

Aproximadamente el 10% de los casos de SHU infantiles no vienen anteceditos por una diarrea secundaria a bacterias productoras de Shiga. En un subgrupo de pacientes, la inactivación por mutación de las proteínas reguladoras del complemento (p. ej., factor H) permite que se produzca una activación incontrolada del complemento tras una lesión vascular menor. Estas situaciones inducen la formación de trombos.

- **SHU del adulto.** En el SHU clásico (epidémico, clásico, asociado a diarrea), la lesión endotelial y su activación se deben, en general, a una toxina similar a Shiga, mientras que en las variantes hereditarias del SHU atípico parece que la causa de la lesión endotelial puede ser una activación excesiva e inadecuada del complemento. Muchos otros tipos de exposición y trastornos, como las toxicidades farmacológicas, pueden precipitar, en ocasiones, un cuadro parecido al SHU, posiblemente también por una lesión endotelial.

- La **PTT** suele deberse a un defecto adquirido de la degradación mediante proteólisis de los multímeros del factor von Willebrand (FvW) por autoanticuerpos o, con menos frecuencia, a un defecto hereditario presente en la PTT familiar (v. capítulo 11). Los autoanticuerpos patógenos, que pueden aparecer en un contexto de autoinmunidad o ser inducidos

por fármacos, se dirigen, típicamente, contra ADAMTS 13 (una desintegrina y metaloproteinasa con unidades parecidas a las de la trombospodina), una proteasa plasmática que degrada los multímeros de FvW en tamaños menores. La unión del autoanticuerpo a ADAMTS 13 hace que se pierda su función y aumente la concentración en la circulación de grandes multímeros de FvW, lo que, a su vez, activa a las plaquetas de forma espontánea y permite la agregación de las mismas y la trombosis. Los defectos genéticos de ADAMTS 13 provocan una enfermedad de patrón similar.

MORFOLOGÍA

En el SHU infantil, existen lesiones de **microangiopatía trombótica** clásica con trombos de fibrina que afectan, predominantemente, a los glomérulos, y se extienden a las arteriolas y arterias más grandes en los casos graves. Puede haber una necrosis cortical. Entre los cambios morfológicos de los glomérulos, que son el resultado de la lesión endotelial, se encuentran un ensanchamiento del espacio subendotelial en los capilares glomerulares, la duplicación o escisión de las MBG y la lisis de las células mesangiales con desintegración del mesangio. Crónicamente, puede evolucionar a la cicatrización del glomérulo.

Curso clínico

El SHU infantil típico se caracteriza por la aparición súbita, en general tras un episodio prodrómicoseudogripal o digestivo, de manifestaciones hemorrágicas (sobre todo hematemesis y melenas), oliguria grave, hematuria, anemia hemolítica microangiopática y (en algunos casos) unos llamativos cambios neurológicos. *Esta enfermedad es una de las causas principales de lesión renal aguda en niños.* Cuando se realiza el tratamiento adecuado con diálisis de la lesión renal aguda, la mayor parte de los pacientes se recuperan en semanas. El pronóstico a largo plazo (15-25 años) no resulta siempre tan favorable, dado que aproximadamente el 25% de estos niños desarrollan una insuficiencia renal como consecuencia de la cicatrización secundaria. Aunque el SHU y la PTT muestran algunos rasgos clínicos solapados, como la anemia hemolítica microangiopática y la trombocitopenia, en la PTT se suele afectar más el sistema nervioso central, mientras que los riñones resultan menos dañados que en el SHU.

RESUMEN

Enfermedades vasculares renales

- **Arterioneftroesclerosis.** Lesión renal progresiva crónica asociada a hipertensión. Entre las características destacan arteriolesclerosis hialina y estenosis de las luces vasculares, con la consiguiente atrofia cortical.
- **Hipertensión maligna.** Lesión aguda renal en relación con un marcado aumento de la presión arterial. Las arterias y las arteriolas presentan una necrosis fibrinoide con hiperplasia de las células musculares lisas; hemorragias petequiales en la superficie cortical.
- **Microangiopatías trombóticas.** Trastornos caracterizados por trombos de fibrina en los glomérulos y en los vasos pequeños que ocasionan una lesión renal aguda. El SHU infantil se suele deber a una lesión endotelial por la toxina de *E. coli*; habitualmente, la PTT es secundaria a defectos del FvW, que permiten que se produzca una trombosis excesiva con consumo de plaquetas.

NEFROPATÍA CRÓNICA

La nefropatía crónica es consecuencia de una cicatrización progresiva asociada a cualquier tipo de lesión renal. Las alteraciones de la función de las nefronas que se conservan intactas en las fases iniciales acaban siendo mal adaptativas y provocan más cicatrices. Finalmente, se desarrolla un riñón terminal en el que los glomérulos, los túbulos, el intersticio y los vasos aparecen esclerosados, independientemente del origen primario de la lesión. Este cuadro acaba produciendo la muerte por uremia, salvo que se trate mediante diálisis o trasplante.

MORFOLOGÍA

Clásicamente, los riñones muestran una **contracción simétrica** y las superficies son de color pardo-rojizo y **difusamente granulares** cuando el trastorno de base afecta a los glomérulos o a los vasos sanguíneos. Los riñones con lesiones por pielonefritis crónica muestran una afectación irregular típica y tienen cicatrices profundas. Microscópicamente, todos los casos se caracterizan por una cicatrización evolucionada de los glomérulos, en ocasiones hasta su esclerosis completa (fig. 13-20). Esta **obliteración glomerular** es el resultado final de muchos trastornos y, en este tipo de riñones, es imposible determinar cuál fue el origen de la lesión inicial. Asimismo, se identifica una marcada **fibrosis intersticial** asociada a atrofia y a pérdida de muchos túbulos en la corteza, con disminución y pérdida de partes de la red capilar peritubular. A menudo, las arterias de calibre mediano o pequeño muestran paredes gruesas y luces estrechas, en relación con una hipertensión. Se identifican infiltraciones de linfocitos (y, con menos frecuencia, células plasmáticas) en el tejido fibroso intersticial. Conforme las lesiones de todas las estructuras progresan, puede acabar siendo difícil determinar si la lesión primaria era tubular, intersticial, vascular o glomerular. Estas lesiones asociadas a un daño tan importante se denominan **riñones terminales**.

Curso clínico

En ocasiones, la nefropatía crónica aparece de forma insidiosa y se diagnostica en fases tardías de la evolución, cuando el paciente tiene ya insuficiencia renal. Con frecuencia, la nefropatía

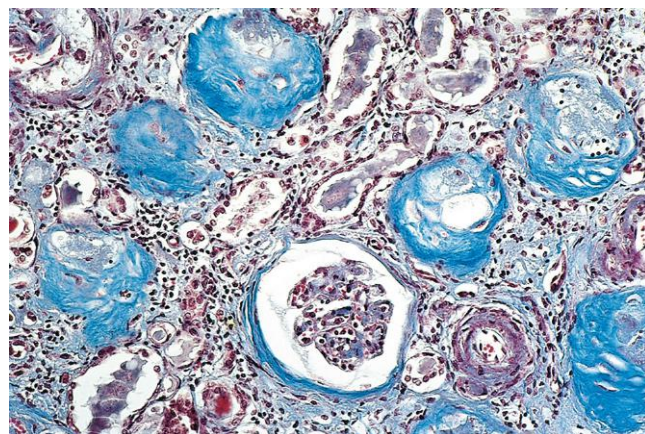


Figura 13-20 Glomerulonefritis crónica. Tinción con tricrómico de Masson que muestra la sustitución completa de casi todos los glomérulos por colágeno, que se tiñe de azul.

(Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

se descubre al identificar proteinuria, hipertensión o azoemia en un examen médico de rutina. Los hallazgos específicos de la enfermedad pueden preceder al desarrollo de la nefropatía crónica. En los pacientes con una glomerulopatía que causa un síndrome nefrótico, conforme se van esclerosando los glomerulos, los mecanismos para la pérdida de proteínas se van perdiendo de forma progresiva y el síndrome nefrótico es menos grave cuanto más avanzada está la enfermedad. Sin embargo, en casi todos los casos persiste cierto grado de proteinuria. La hipertensión es muy frecuente y sus efectos pueden predominar en la clínica. Aunque, en general, se identifica una hematuria microscópica, en estas fases tardías es raro que exista hematuria macroscópica.

Sin tratamiento, el pronóstico es malo y se suele producir una progresión inexorable hacia la uremia y la muerte. La velocidad de esta progresión es muy variable.

ENFERMEDADES QUÍSTICAS DEL RIÑÓN

Las enfermedades quísticas del riñón son un grupo heterogéneo que comprende trastornos hereditarios, del desarrollo y adquiridos. Como grupo, son importantes por varias razones:

- Son razonablemente frecuentes y, a menudo, causan problemas diagnósticos a los clínicos, radiólogos y anatomopatólogos.
- Algunas formas, como la enfermedad poliquística del adulto, son causas importantes de insuficiencia renal crónica.
- Ocasionalmente, pueden confundirse con tumores malignos.

Un tema emergente en la fisiopatología de las enfermedades quísticas hereditarias es que el defecto subyacente se localiza en el complejo cilios-centrosoma de las células epiteliales de los túbulos. Tales defectos pueden interferir en la absorción de líquidos o en la maduración celular, lo que da lugar a la formación de quistes. A continuación, describimos, brevemente, los quistes simples, la forma más frecuente, y, con más detalle, la nefropatía poliquística.

Quistes simples

Estas lesiones, generalmente inocuas, aparecen como espacios quísticos múltiples o únicos que varían ampliamente de diámetro. Habitualmente, este es de 1-5 cm, y los quistes son traslúcidos, están revestidos por una membrana gris, brillante y lisa, y llenos de un líquido claro. Microscópicamente, estas membranas están compuestas de una única capa de epitelio cúbico o aplanado, que, en muchos casos, puede estar completamente atrófico. Los quistes suelen localizarse en la corteza y rara vez llegan a los 10 cm de diámetro.

Los quistes simples son un hallazgo post mórtem habitual y carecen de gravedad clínica. La principal importancia de los quistes radica en su diferenciación respecto a los tumores renales cuando se descubren, ya sea fortuitamente o durante la evaluación de la hemorragia y del dolor. Los estudios radiográficos muestran que, en contraste con los tumores renales, los quistes renales tienen contornos lisos, casi siempre son avasculares y producen señales de líquido más que de tejido sólido en la ecografía.

Los quistes adquiridos asociados a diálisis aparecen en riñones de pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis prolongada. Están presentes tanto en la corteza como en la médula y pueden sangrar, produciendo, entonces, hematuria. Ocasionalmente, en la pared de estos quistes surgen adenomas renales o, incluso, adenocarcinomas papilares.

Nefropatía poliquística autosómica dominante (adulto)

La nefropatía poliquística del adulto se caracteriza por múltiples quistes expansivos en ambos riñones y que, finalmente, destruyen el parénquima interpuesto. Aparece en cerca de 1 de cada 500-1.000 habitantes y es responsable del 10% de los casos de insuficiencia renal crónica. Esta enfermedad es genéticamente heterogénea. Puede estar causada por herencia de uno de, al menos, dos genes autosómicos dominantes de penetrancia muy alta. En el 85-90% de las familias el gen defectuoso, *PKD1*, está en el brazo corto del cromosoma 16. Este gen codifica una proteína grande (460 kDa) y compleja, asociada a la membrana celular, denominada policistina 1, que, fundamentalmente, es extracelular.

PATOGENIA

La molécula policistina es básicamente extracelular y presenta regiones de homología con las proteínas implicadas en la adhesión intercelular o entre las células y la matriz (p. ej., dominios de unión al colágeno, a la laminina y a la fibronectina). También cuenta con muchos otros dominios, incluidos aquellos que se ligan a las fosfatasa de tirosina del receptor. Las policistinas se han localizado en el cilio primario de las células tubulares, igual que las nefrocistinas asociadas a enfermedad quística medular y que se describen más adelante, lo que ha generado el concepto de que las lesiones quísticas renales son un tipo de **ciliopatía**. Los cilios son orgánulos filiformes que se proyectan hacia la luz a partir de la superficie apical de las células tubulares, donde se comportan como mecanosensores del flujo de líquido. Las evidencias actuales indican que las mutaciones de la policistina provocan defectos en la percepción mecánica. Esto, a su vez, modifica una serie de acontecimientos de transmisión de señales distales en los que participa el flujo de calcio, y que determinan alteraciones de la regulación de la polaridad y de la proliferación celular y de las adherencias intercelulares, así como entre las células y la matriz. Es interesante destacar que, aunque las mutaciones en la línea germinal del gen *PKD1* aparecen en todas las células tubulares renales de las personas afectadas, los quistes solo se desarrollan en algunos túbulos. Posiblemente esto se deba a la pérdida de ambos alelos de *PKD1*. Por tanto, y al igual que sucede con los genes supresores de tumores, se necesita un segundo «golpe somático» para que se exprese la enfermedad. El gen *PKD2*, implicado en el 10-15% de los casos, se localiza en el cromosoma 4 y codifica la **policistina 2**, una proteína más pequeña, de 110 kD. Se cree que esta actúa como un canal de membrana permeable al calcio y se expresa también en los cilios. Aunque son distintas estructuralmente, se cree que las policistinas 1 y 2 actúan en conjunto mediante la formación de heterodímeros. Por tanto, la mutación de cualquiera de los dos genes provoca un fenotipo básicamente idéntico, aunque los pacientes con mutaciones de *PKD2* progresan más lentamente en comparación con los portadores de las mutaciones de *PKD1*.

MORFOLOGÍA

En la nefropatía poliquística autosómica dominante del adulto, los riñones pueden alcanzar un tamaño enorme, y se han registrado riñones de hasta 4 kg de peso. Estos **riñones tan grandes** son fácilmente palpables en el abdomen como masas

que se extienden en la pelvis. En el estudio macroscópico, el riñón parece estar compuesto solo de una masa de quistes de tamaños variables, de hasta 3-4 cm de diámetro, sin parénquima interpuesto. Los quistes están llenos de un líquido que puede ser claro, turbio o hemorrágico (fig. 13-21).

Los quistes pueden surgir en cualquier punto de la nefrona, desde los túbulos hasta los conductos colectores y, por tanto, tienen un revestimiento variable, con frecuencia atrófico. Ocasionalmente, las cápsulas de Bowman están implicadas en la formación del quiste y, en estos casos, los penachos glomerulares pueden verse dentro del espacio quístico. La presión que ejerce el quiste en expansión implica la atrofia isquémica del otro riñón. Cierta parénquima normal se puede dispersar entre los quistes. Es habitual observar hipertensión o infección añadidas. Un tercio de los pacientes presentan quistes hepáticos asintomáticos.

Curso clínico

La nefropatía poliquística del adulto *no suele producir síntomas hasta la cuarta década de la vida*, para cuando los riñones ya son bastante grandes, aunque los pequeños quistes empiezan a desarrollarse en la adolescencia. El síntoma de presentación más frecuente es un *dolor en el costado* y una sensación de pesadez o tirantez. La distensión aguda de un quiste, ya sea por hemorragia intraquística o por obstrucción, puede producir un dolor insoportable. A veces, el primer signo puede surgir por la palpación de una masa abdominal. Habitualmente, hay *hematuria macroscópica intermitente*. Las complicaciones más importantes, dado su efecto deletéreo sobre una función renal que ya está comprometida, son la *hipertensión e infección urinaria*. En el 75% de las personas con esta afección aparece hipertensión de gravedad variable. En el 10-30% de los pacientes hay aneurismas saculares del polígono de Willis (v. capítulo 22), y estos individuos tienen una incidencia alta de hemorragia subaracnoidea.

Aunque, a largo plazo, la enfermedad es mortal, la perspectiva es, generalmente, mejor que en el caso de la mayoría

de las nefropatías crónicas. Esta afección tiende a permanecer relativamente estable y progresa muy lentamente. La insuficiencia renal terminal se produce aproximadamente a los 50 años, pero el curso de esta afección es ampliamente variable y se han comunicado índices de supervivencia casi normales. Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal son tratados mediante trasplante renal. Habitualmente, la muerte es el resultado de la uremia o de complicaciones de la hipertensión.

Nefropatía poliquística autosómica recesiva (infantil)

La forma infantil de la poliquistosis renal es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente y distinto, desde un punto de vista genético, de la enfermedad adulta. Se produce aproximadamente en 1 de cada 20.000 nacidos vivos. Se han definido variantes perinatales, neonatales, del lactante y juveniles, según la edad del paciente en el momento de presentación y de la presencia de lesiones hepáticas asociadas. Todos estos tipos se deben a mutaciones en el gen *PKHD1*, que codifica una proteína que se comporta como un posible receptor de membrana, llamado *fibrocistina* y localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p). La fibrocistina se localiza en los cilios de las células epiteliales tubulares, aunque se sigue ignorando su función.

MORFOLOGÍA

En la nefropatía poliquística autosómica recesiva, **numerosos quistes pequeños** en la corteza y en la médula dan al riñón un aspecto de esponja. Canales dilatados, alargados y en ángulo recto respecto a la superficie cortical rempazan completamente la médula y la corteza. Los quistes tienen un revestimiento uniforme de células cúbicas, que refleja su origen a partir de los túbulos colectores. La enfermedad es invariablemente bilateral. En casi todos los casos existen **quistes en el hígado**, múltiples y revestidos por epitelio, así como proliferación de los conductos biliares portales.

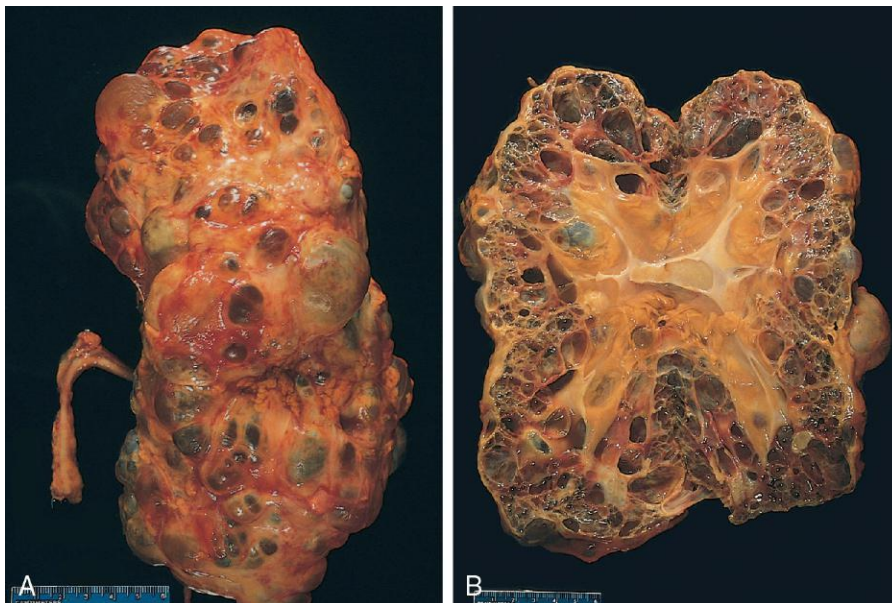


Figura 13-21 Riñón poliquístico autosómico dominante del adulto visto por su superficie externa (A) y diseccionado (B). El riñón está marcadamente agrandado (se muestra la regla en centímetros) con numerosos quistes dilatados.

Curso clínico

Las formas más habituales son la perinatal y la neonatal; suelen observarse manifestaciones graves en el momento del nacimiento, y los lactantes pequeños pueden morir rápidamente por insuficiencia hepática o renal. Los pacientes que sobreviven a la lactancia desarrollan cirrosis hepática (fibrosis hepática congénita).

Enfermedades quísticas medulares

Se describen dos tipos fundamentales de enfermedades quísticas con afectación medular: el *riñón en esponja medular* es un trastorno relativamente frecuente y, en general, inocuo, que, en algunos casos, se puede asociar a nefrolitiasis y que no se va a analizar más detalladamente; y el *complejo enfermedad quística medular-nefronoptosis*, que casi siempre se asocia a disfunción renal.

El complejo enfermedad quística medular-nefronoptosis es una causa infradiagnosticada de nefropatía crónica que suele debutar durante la infancia. Se reconocen cuatro variantes de este complejo patológico en función del momento de aparición: la nefronoptosis del lactante, la juvenil, la del adolescente y la enfermedad quística medular desarrollada en fases posteriores de la vida adulta. La forma juvenil es la más frecuente. Aproximadamente el 15-20% de los niños con una nefronoptosis juvenil presentan manifestaciones extrarrenales, que suelen debutar como alteraciones retinianas, como retinitis pigmentaria e incluso, en la forma más grave, ceguera de aparición precoz. Otras alteraciones que se describen en algunos pacientes son apraxia oculomotora, retraso mental, malformaciones cerebelosas y fibrosis hepática. En conjunto, en la actualidad se considera que las distintas formas de nefronoptosis representan la causa genética más frecuente de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes.

Se han descrito al menos nueve locus genéticos (NHP1-NHP9) para las formas autosómicas recesivas del complejo de la nefronoptosis. La mayor parte de los genes codifican proteínas que forman parte de los cilios del epitelio, como sucede en otros tipos de nefropatías poliquísticas. Dos formas autosómicas provocan enfermedad en adultos, aunque estas son mucho menos frecuentes.

MORFOLOGÍA

Entre las características patológicas de la enfermedad quística medular destacan los **riñones pequeños y retraídos**. Existen numerosos quistes pequeños revestidos por epitelio aplanado o cúbico, habitualmente en la unión corticomedular. Otros cambios anatomopatológicos son inespecíficos, pero lo más remarcable es que se observan una NTI crónica con atrofia tubular y el engrosamiento de la membrana basal tubular, así como una fibrosis intersticial progresiva.

Curso clínico

Habitualmente, las manifestaciones iniciales son poliuria y polidipsia, como consecuencia de la función tubular disminuida. Se siguen de la progresión a nefropatía terminal en un período de 5 a 10 años. La enfermedad es difícil de diagnosticar, ya que no hay marcadores serológicos y los quistes pueden ser demasiado pequeños para visualizarlos en la radiografía. Además de esta dificultad, si la muestra de la unión corticomedular no se ha tomado correctamente, los quistes pueden no ser aparentes en la biopsia renal. Unos antecedentes familiares positivos y una insuficiencia renal crónica inexplicada en un paciente joven deberían hacer sospechar la presencia de nefronoptosis.

RESUMEN

Enfermedades quísticas

- La *nefropatía poliquística del adulto* es una enfermedad hereditaria autosómica dominante producida por mutaciones en los genes que codifican la policistina 1 o 2; es responsable de cerca del 10% de los casos de insuficiencia renal crónica; los riñones pueden ser muy grandes y contener muchos quistes.
- La *nefropatía poliquística autosómica recesiva (niños)* está producida por mutaciones en el gen que codifica la fibrocistina; es menos común que la forma del adulto y se asocia fuertemente a anomalías hepáticas; los riñones contienen numerosos quistes pequeños.
- El *complejo enfermedad quística medular-nefronoptosis* se está reconociendo cada vez más como causa de insuficiencia renal crónica en niños y adultos jóvenes; tiene una herencia autosómica recesiva y se asocia a mutaciones en varios genes que codifican las proteínas de la célula epitelial denominadas nefrocistinas, que pueden estar implicadas en la función ciliar; los riñones están retraídos y contienen múltiples quistes pequeños.

OBSTRUCCIÓN AL FLUJO DE SALIDA URINARIO

Cálculos renales

La *urolitiasis* corresponde a la formación de cálculos en cualquier zona del sistema colector urinario, pero la localización más frecuente es el riñón. Se trata de un trastorno frecuente y se estima que a los 70 años el 11% de los hombres y el 5,6% de las mujeres de EE. UU. habrán sufrido un episodio de litiasis renal sintomático. La urolitiasis sintomática es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino. Desde hace mucho tiempo se reconoce una tendencia familiar a la formación de cálculos.

PATOGENIA

Se describen tres tipos fundamentales de cálculos.

- Aproximadamente el 80% de los cálculos renales están constituidos por oxalato cálcico o una mezcla de oxalato y fosfato cálcicos.
- El 10% están formados por fosfato amónico magnésico.
- El 6-9% corresponden a cálculos de ácido úrico o cistina.

En todos los casos, existe una matriz orgánica de mucoproteína que representa aproximadamente el 2,5% del peso del cálculo (tabla 13-3).

La causa de formación de los cálculos resulta dudosa en muchos casos, sobre todo cuando están constituidos por calcio. Parece que influye la confluencia de una serie de trastornos predisponentes, como la concentración de solutos, los cambios del pH urinario y las infecciones bacterianas. **La causa más importante es el aumento de la concentración urinaria de los componentes del cálculo, de forma que se supera la solubilidad en orina (sobresaturación).** Como se muestra en la tabla 13-3, el 50% de los pacientes que desarrollan **cálculos de calcio** presentan hipercalcemia, que no se asocia a hipercalcemia. La mayor parte de los afectados

Tabla 13-3 Prevalencia de varios tipos de cálculos renales

Cálculo	Porcentaje de todos los cálculos
Oxalato cálcico y/o fosfato cálcico	80
Hipercalciuria idiopática (50%)	
Hipercalcemia e hipercalciuria (10%)	
Hiperocalcemia (5%)	
Entérica (4,5%)	
Primaria (0,5%)	
Hiperuricosuria (20%)	
Anomalía metabólica desconocida (15-20%)	
Estruvita (Mg, NH ₃ , Ca, PO ₄)	10
Infección renal	
Ácido úrico	6-7
Asociado a hiperuricemia	
Asociado a hiperuricosuria	
Idiopático (50% de los cálculos de ácido úrico)	
Cistina	1-2
Otros o desconocido	±1-2

de este grupo absorben un exceso de calcio desde el intestino (**hipercalciuria por absorción**) y lo excretan rápidamente por la orina, mientras que algunos tienen un defecto en la reabsorción renal de calcio (**hipercalciuria de origen renal**).

Las causas de otros tipos de cálculos renales se conocen mejor. Los **cálculos de fosfato amónico y magnésico (estruvita)** casi siempre se producen en personas con orina persistentemente alcalina debido a una IVU. En particular, las bacterias que escinden la urea, como *Proteus vulgaris* y los estafilococos, predisponen a la urolitiasis. Además, las bacterias pueden servir como partículas nucleares para la formación de cualquier clase de cálculo. En la avitaminosis A, las células descamadas del epitelio metaplásico del sistema colector actúan como núcleos.

La gota y las enfermedades que implican un recambio celular rápido, como ocurre en las leucemias, dan lugar a concentraciones elevadas de ácido úrico en la orina y posibilitan la formación de **cálculos de ácido úrico**. Aproximadamente la mitad de los individuos con cálculos de ácido úrico, sin embargo, no presentan hiperuricemia ni un aumento de uratos en la orina, sino una tendencia no explicada a excretar persistentemente orina ácida (por debajo de pH 5,5). Este pH bajo favorece la formación de cálculos de ácido úrico, en contraste con el pH alto, que favorece la formación de cálculos que contienen fosfato cálcico. Los **cálculos de cistina**, casi invariablemente, se asocian con un defecto genéticamente determinado en el transporte renal de ciertos aminoácidos, incluida la cistina. Como en el caso de los cálculos de ácido úrico, la formación de los de cistina es más probable cuando la orina es relativamente ácida.

La urolitiasis también puede ser el resultado de la falta de sustancias que normalmente inhiben la precipitación mineral. Entre los inhibidores de formación de cristales en la orina están la proteína de Tamm-Horsfall, la osteopontina, el pirofosfato, los mucopolisacáridos, los difosfonatos y una glucoproteína denominada nefrocalcina, pero no se ha demostrado consistentemente una deficiencia de ninguna de estas sustancias en individuos con urolitiasis.

MORFOLOGÍA

Los cálculos son unilaterales en aproximadamente el 80% de los pacientes. Las localizaciones habituales de formación son la pelvis y los cálices renales, así como la vejiga. Con frecuencia, se encuentran muchos cálculos en un riñón. Tienden a ser pequeños (diámetro medio 2-3 mm) y pueden ser lisos o dentados. Ocasionalmente, la acumulación progresiva de sales da lugar al desarrollo de estructuras ramificadas, conocidas como cálculos en **astas de ciervo**, que crean un molde de la pelvis renal y del sistema de cálices. Estos cálculos masivos suelen estar compuestos por fosfato amónico y magnésico.

Curso clínico

Los cálculos pueden estar presentes sin producir síntomas o un daño renal significativo, especialmente los grandes cálculos alojados en la pelvis renal. Los pequeños pueden pasar al uréter, donde pueden alojarse y producir un típico dolor intenso conocido como *cólico renal o ureteral*, caracterizado por paroxismos de dolor en el costado que irradian hacia la ingle. Si ocurre esto, con frecuencia se observa *hematuria macroscópica*. La importancia clínica de los cálculos radica en su capacidad para obstruir el flujo de orina o producir suficiente traumatismo como para causar ulceración y hemorragia. En cualquier caso, *predisponen a presentar una infección bacteriana al que lo sufre*. Afortunadamente, en la mayoría de los casos, la radiografía permite realizar el diagnóstico fácilmente.

Hidronefrosis

La hidronefrosis es la dilatación de la pelvis y los cálices renales, con atrofia acompañante del parénquima, producida por la obstrucción al flujo de salida de la orina. La obstrucción puede ser súbita o insidiosa y aparecer en cualquier zona de las vías urinarias, de la uretra a la pelvis renal. Las causas más frecuentes son las siguientes:

- **Congénita:** atresia de la uretra, formaciones de válvulas en el uréter o en la uretra, compresión del uréter por una arteria renal aberrante, ptosis renal con torsión o retorcimiento del uréter
- **Adquirida:**
 - *Cuerpos extraños:* cálculos, papilas necróticas desprendidas
 - *Lesiones proliferativas:* hiperplasia prostática benigna, carcinoma de próstata, tumores de la vejiga (papiloma y carcinoma), enfermedad neoplásica contigua (linfoma retroperitoneal, carcinoma del cuello uterino o del útero)
 - *Inflamación:* prostatitis, uretritis, ureteritis, fibrosis retroperitoneal
 - *Neurógena:* daño de la médula espinal con parálisis de la vejiga
 - *Embarazo normal:* leve y reversible

La hidronefrosis bilateral solo se produce cuando la obstrucción se localiza más allá de los uréteres. Si el bloqueo está en los uréteres o por encima, la lesión es unilateral. A veces, la obstrucción es completa, de modo que no permite el paso de orina; habitualmente solo es parcial.

PATOGENIA

Incluso con obstrucción completa, la FG persiste durante algún tiempo, y el filtrado subsiguiente difunde hacia atrás al intersticio renal y a los espacios perirrenales, de donde, finalmente, vuelve

a los sistemas linfático y venoso. Dada la filtración continuada, **los cálices y la pelvis afectados se dilatan**, con frecuencia de forma marcada. La presión inusualmente alta generada así en la pelvis renal, así como transmitida hacia atrás a los conductos colectores, produce compresión de la vasculatura renal. El resultado es la aparición de insuficiencia arterial y estasis venosa, aunque esta última probablemente sea más importante. Los efectos más graves se observan en las papilas, porque dependen de los mayores aumentos de presión. De acuerdo con ello, **las alteraciones funcionales iniciales son, en gran medida, tubulares, manifestadas inicialmente por alteración en la capacidad de concentración de la orina**. Solo más tarde empieza a disminuir la FG. Los estudios experimentales indican que el daño irreversible serio ocurre en torno a las 3 semanas con la obstrucción completa y en 3 meses en caso de obstrucción incompleta. Además de cambios funcionales, la obstrucción también desencadena una reacción inflamatoria intersticial, que da lugar, finalmente, a fibrosis intersticial.

MORFOLOGÍA

La **hidronefrosis bilateral** (así como la unilateral cuando el otro riñón ya está dañado o ausente) lleva a la insuficiencia renal y el comienzo de la uremia tiende a abortar el curso natural de la lesión. En contraste, las afectaciones **unilaterales** muestran todo el abanico de cambios morfológicos, que varían conforme lo hacen el grado y la velocidad de la obstrucción. En la obstrucción subtotal o intermitente, el riñón puede estar masivamente agrandado (longitudes en el rango de 20 cm), y el órgano puede constar casi enteramente de sistemas pielocaliciales muy distendidos. El propio parénquima renal está comprimido y atrófico, con obliteración de las papilas y aplanamiento de las pirámides (fig. 13-22). Por otra parte, cuando la obstrucción es súbita y completa, la FG se compromete relativamente pronto y, en consecuencia, puede cesar la función renal, mientras que la dilatación todavía es comparativamente leve. En función del nivel de obstrucción, también pueden dilatarse uno o ambos uréteres (**hidrouréter**).

Microscópicamente, las lesiones iniciales muestran dilatación tubular, seguida de atrofia y sustitución fibrosa del epitelio tubular, respetando relativamente los glomérulos. Finalmente, en los casos graves, también los glomérulos se vuelven atrofícos y desaparecen, lo que hace que todo el riñón se convierta en una cáscara delgada de tejido fibroso. Con la obstrucción súbita y completa, puede haber necrosis coagulativa de las papilas renales, de manera similar a los cambios de la necrosis capilar. En los casos no complicados, la reacción inflamatoria acompañante es mínima. Sin embargo, la complicación con pielonefritis es frecuente.

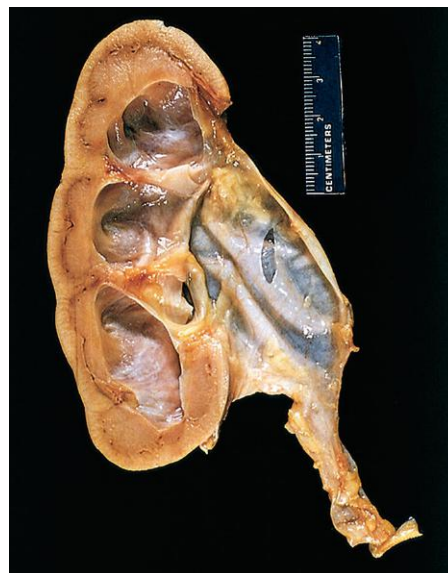


Figura 13-22 Hidronefrosis del riñón, con dilatación marcada de la pelvis y de los cálices, y adelgazamiento del parénquima renal.

A menudo se descubre un riñón agrandado en la exploración física habitual. A veces, la causa básica de la hidronefrosis, como los cálculos renales o un tumor obstructivo, produce síntomas que indirectamente atraen la atención hacia la hidronefrosis. La eliminación de la obstrucción en las primeras semanas suele permitir una recuperación completa de la función; sin embargo, con el tiempo, los cambios se hacen irreversibles.

TUMORES

En las vías urinarias se dan muchos tipos de tumores benignos y malignos. En general, los benignos, como pequeños adenomas papilares corticales (<0,5 cm), que se encuentran en el 40% de los adultos, no tienen importancia clínica. El tumor maligno más habitual en el riñón es el carcinoma de células renales, seguido, en frecuencia, del nefroblastoma (tumor de Wilms) y de los tumores primarios de los cálices y de la pelvis. Otros tipos de cáncer renal son raros y no se describen aquí. *Los tumores de la vía urinaria baja son aproximadamente dos veces más frecuentes que los carcinomas de células renales*. Se describen al final de esta sección.

Tumores renales

Oncocitoma

El oncocitoma, un tumor benigno que se origina en las células intercaladas de los conductos colectores, representa aproximadamente el 10% de los tumores renales. Estos tumores se asocian a cambios genéticos —pérdida de los cromosomas 1, 14 e Y— que los distinguen de otras neoplasias renales. Histológicamente, los oncocitomas se caracterizan por la presencia de abundantes mitocondrias, lo que justifica su color pardo y el citoplasma eosinófilo finamente granular que se identifica en la microscopia. La presencia de una cicatriz estrellada central, otro rasgo de los oncocitomas, justifica un aspecto característico en los estudios de imagen. Dados su gran tamaño y el parecido clínico y radiológico con algunos carcinomas de células renales, se extirpan mediante nefrectomía, indicada tanto para prevenir algunas complicaciones, como la hemorragia espontánea, como para establecer el diagnóstico definitivo.

Curso clínico

La obstrucción **bilateral** completa produce anuria, que pronto motiva la atención médica. Cuando la obstrucción está por debajo de la vejiga, los síntomas dominantes son los de distensión vesical. Paradójicamente, la obstrucción bilateral incompleta provoca poliuria más que oliguria, como resultado de los defectos en los mecanismos de concentración tubular, lo que puede ocultar la verdadera naturaleza de la alteración. Desgraciadamente, la hidronefrosis **unilateral** puede permanecer completamente silente durante largos períodos de tiempo, a menos que el otro riñón no esté funcionando por alguna razón.

Carcinoma de células renales

Estos tumores derivan del epitelio tubular renal y, por ello, se localizan, predominantemente, en la corteza. Los carcinomas renales representan el 80-85% de todos los tumores malignos primarios del riñón y el 2-3% de todos los cánceres en adultos. Esto se traduce en 58.000 casos aproximados por año en EE. UU.; el 40% de los pacientes mueren por la enfermedad. Los carcinomas de riñón son más frecuentes de la sexta a la séptima décadas de la vida, y los hombres están afectados aproximadamente dos veces más frecuentemente que las mujeres. El riesgo de desarrollar estos tumores es mayor en fumadores, hipertensos u obesos, así como en aquellos que han tenido exposición laboral al cadmio. El riesgo de desarrollar un cáncer de células renales aumenta 30 veces en individuos que presentan enfermedad poliquística adquirida como complicación de la diálisis crónica. Más adelante se describe la función de los factores genéticos en la causa de estos cánceres.

En el pasado, los cánceres de células renales se clasificaban en función de la morfología y de los patrones de crecimiento. Sin embargo, recientes avances en el conocimiento de las bases genéticas de los carcinomas renales han llevado a una nueva clasificación que se basa en el origen molecular de estos tumores. Las tres formas más frecuentes, expuestas a continuación, son los carcinomas de células claras, los carcinomas papilares de células renales y los carcinomas renales cromófbos.

Carcinomas de células claras

Los carcinomas de células claras son el tipo más frecuente y representan el 65% de todos los cánceres renales. Histológicamente, están constituidos por células de citoplasma claro. Aunque la mayoría son esporádicos, también se pueden encontrar formas familiares o asociadas a enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL). El estudio de esta última entidad ha aportado información molecular sobre la causa de los carcinomas de células claras. La enfermedad de VHL se hereda como rasgo autosómico dominante y se caracteriza por la predisposición al desarrollo de diversas neoplasias, pero, sobre todo, de hemangioblastomas en la retina y el cerebelo. Del 40 al 60% de los pacientes afectados desarrollan cientos de quistes renales bilaterales y carcinomas de células claras bilaterales y a menudo múltiples. Los pacientes con síndrome de VHL heredan una mutación en la línea germinal del gen *VHL* en la banda cromosómica 3p25 y pierden el segundo alelo por una mutación somática. Por tanto, la pérdida de ambas copias de este gen supresor de tumores es un paso clave en el desarrollo de los carcinomas de células claras. El gen *VHL* también está implicado en la mayor parte de los carcinomas de células claras esporádicos. En muchos de estos se encuentran alteraciones citogenéticas que inducen la pérdida del segmento cromosómico 3p14 a 3p26. En esta región se localiza el gen *VHL* (3p25.3). El segundo alelo no delecionado se inactiva por una mutación somática o hipermetilación en el 60% de los tumores esporádicos. Por tanto, parece que la pérdida homocigótica del gen *VHL* es la alteración molecular común en las formas esporádica y familiar de los carcinomas de células claras. La proteína VHL determina la degradación de los factores inducidos por la hipoxia (HIF) y, cuando falta VHL, los HIF se estabilizan. Estos son factores de transcripción que contribuyen a la carcinogénesis porque estimulan la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un importante factor angiogénico, además de otra serie de genes que regulan el crecimiento de las células tumorales (v. capítulo 5). Una forma familiar poco frecuente de carcinoma de células claras no relacionado con la enfermedad de VHL también se asocia a alteraciones citogenéticas que afectan al brazo corto del cromosoma 3 (3p). Además, la reciente secuenciación en profundidad de los genomas de los carcinomas de células claras ha puesto

de manifiesto que, con frecuencia, se encuentran mutaciones con pérdida de función de *SETD2*, *JARID1C* y *UTX*, genes que codifican proteínas que regulan la metilación de las histonas, lo que sugiere que los cambios en el «epigenoma» tienen un papel central en la aparición de este subtipo de carcinoma renal.

Carcinomas papilares de células renales

Los carcinomas papilares de células renales representan el 10-15% de todos los cánceres renales. Como su propio nombre indica, tienen un patrón de crecimiento papilar. Con frecuencia se trata de tumores bilaterales y multifocales, y aparecen en estadios precoces. Igual que sucede con los carcinomas de células claras, se describen formas familiares y esporádicas pero, a diferencia de lo que ocurre en los primeros, los carcinomas papilares no se asocian a alteraciones del cromosoma 3. El responsable de la mayor parte de casos hereditarios de carcinoma papilar de células renales es el protooncogén *MET*, localizado en la sub-banda cromosómica 7q31. El gen *MET* es un receptor de tirosina cinasa para el factor de crecimiento llamado factor de crecimiento de hepatocitos. El aumento de dosis del gen *MET* secundario a las duplicaciones del cromosoma 7 parece inducir un crecimiento anómalo de los precursores de las células epiteliales del túbulo proximal en los carcinomas papilares. En los casos familiares, el análisis genético muestra mutaciones activadoras de *MET* en la línea germinal, además de un aumento de las dosis de genes en los cánceres. Las mutaciones activadoras del gen *MET* se describen también en un subgrupo de pacientes con variantes esporádicas de carcinoma papilar de células renales.

Carcinomas renales cromófbos

Son los menos habituales, y representan el 5% de todos los carcinomas de células renales. Derivan de las células entremezcladas de los conductos colectores. Su nombre denota la observación de que las células tumorales se tiñen de color más oscuro (es decir, son menos claras) que las halladas en los carcinomas de células claras. Estos tumores son singulares, ya que tienen múltiples pérdidas de cromosomas enteros, incluidos 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21. Así pues, muestran una hipodiploidía extrema. Dadas las pérdidas múltiples, no se ha determinado cuál es la «alteración crítica». En general, los cánceres renales cromófbos tienen un buen pronóstico.

MORFOLOGÍA

Los **cánceres de células claras** (la forma más habitual) suelen ser solitarios y grandes cuando son sintomáticos (masas esféricas de 3-15 cm de diámetro), pero el uso creciente de técnicas radiográficas de alta resolución en la investigación de problemas no relacionados ha llevado a la detección de lesiones incluso más pequeñas. Surgen en cualquier zona de la corteza. Al corte los carcinomas de células renales claras son **amarillos, anaranjados o gris-blancuecinos, con áreas prominentes de reblandecimiento quístico o de hemorragia**, sean recientes o antiguos (fig. 13-23). Los bordes del tumor están bien definidos. Sin embargo, a veces se proyectan pequeñas prolongaciones en el parénquima circundante y pequeños nódulos satélites, lo que proporciona una evidencia clara de agresividad a estas lesiones. Cuando el tumor aumenta de tamaño, puede invadir las paredes del sistema colector, extendiéndose a través de los cálices y pelvis, hasta el uréter. Incluso más frecuentemente, **el tumor invade la vena renal** y crece como una columna sólida dentro de este vaso, y a veces se extiende de manera serpiginosa tan lejos

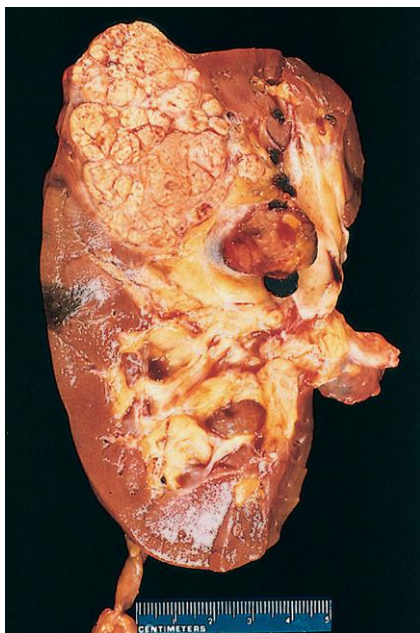


Figura 13-23 Carcinoma de células renales: corte típico de una neoplasia amarillenta y esférica en un polo del riñón. Obsérvese el tumor en la vena renal dilatada y trombosada.

como la vena cava inferior e incluso hasta el hemicardio derecho. En ocasiones, hay invasión directa en la grasa perirrenal y en la glándula suprarrenal.

En función de la cantidad de lípido y de glucógeno presente, **las células tumorales del carcinoma renal de células claras pueden aparecer casi vacuoladas o pueden ser sólidas**. La forma vacuolada clásica (cargada de lípidos) o células claras se demarcan solamente por sus membranas celulares. Los núcleos suelen ser pequeños y redondos (fig. 13-24). En el otro extremo, hay células granulares que semejan el epitelio tubular, que tienen núcleos pequeños, redondos y regulares, incluidos dentro de un citoplasma rosado granular. Algunos tumores muestran grados marcados de anaplasia, con numerosas figuras mitóticas y núcleos muy grandes, hiper cromáticos y pleomorfos. Entre los extremos de las células claras y las granulares pueden encontrarse todos sus grados intermedios. La disposición celular también varía ampliamente. Las células pueden formar túbulos abortivos o agruparse en cordones o masas desorganizadas. Habitualmente, el estroma es escaso pero está muy vascularizado.

Los **carcinomas papilares de células renales** muestran diversos grados de formación de papilas con ejes fibrovasculares. Tienden a ser bilaterales y múltiples. También pueden mostrar evidencia macroscópica de necrosis, hemorragia y degeneración quística, pero son menos su color naranja-amarillento es menos brillante, debido a un contenido lipídico menor. Las células tienen un citoplasma claro o, más habitualmente, rosado. Macroscópicamente, el **carcinoma de células renales de tipo cromóforo** tiende a verse de color tostado-marrón. Habitualmente, las células tienen un citoplasma claro, lanoso y con características membranas celulares muy prominentes. El núcleo está rodeado por halos de citoplasma aclarado. En la microscopia electrónica, se ven muchas macrovesículas características.

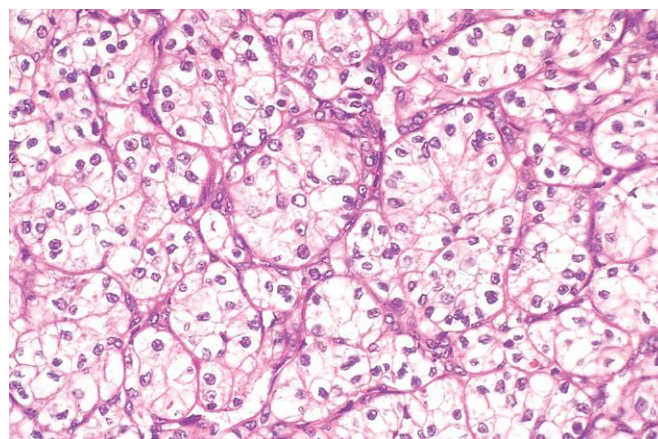


Figura 13-24 Detalle a gran aumento del patrón de células claras en el carcinoma de células renales.

Curso clínico

Los carcinomas de células renales tienen varias características clínicas peculiares que producen problemas diagnósticos especialmente difíciles y desafiantes. Los síntomas varían, pero *la manifestación más frecuente de presentación es la hematuria, que ocurre en más del 50% de los casos*. La hematuria macroscópica tiende a ser intermitente y temporal, superpuesta a una hematuria microscópica continuada. Con menos frecuencia, el tumor puede manifestarse, simplemente, en virtud de su tamaño, cuando se ha hecho lo suficientemente grande como para producir dolor en el costado y una *masa palpable*. Dado el uso generalizado de los estudios de imagen por trastornos no relacionados, se consiguen detectar incluso tumores pequeños. Entre los efectos extrarrenales se encuentran *fiebre y policitemia*, que pueden malinterpretarse por su carácter inespecífico durante algún tiempo antes de identificar su asociación con un tumor renal. El 5-10% de los pacientes con esta enfermedad desarrollan policitemia, lo que se explica por la producción de eritropoyetina por las células cancerosas. En menos ocasiones, estos tumores producen otras sustancias similares a hormonas, que determinan hipercalcemia, hipertensión, síndrome de Cushing y feminización o masculinización. Estos síntomas, como se ha comentado en el capítulo 5, se llaman *síndromes para-neoplásicos*. En muchos pacientes, el tumor primario es silente y se descubre solo cuando las metástasis provocan síntomas. Las localizaciones más prevalentes de las metástasis son los pulmones y los huesos. Se debe recordar que los carcinomas de células renales pueden manifestarse de diversas formas, algunas bastante difíciles de diagnosticar, pero *la tríada de hematuria indolora, masa abdominal palpable y dolor sordo en el flanco es característica*.

RESUMEN

Carcinoma de células renales

Los carcinomas de células renales representan el 2-3% de todos los cánceres en adultos; se clasifican en tres tipos:

- Los **carcinomas de células claras** son los más frecuentes; se asocian a pérdida homocigótica de la proteína supresora de tumor VHL; los tumores frecuentemente invaden la vena renal.
- Los **carcinomas de células renales papilares** frecuentemente se asocian a una expresión aumentada y a mutaciones activadoras del oncogén MET; tienden a ser bilaterales y múltiples, y muestran formación variable de papilas.
- Los **carcinomas de células renales cromóforas** son menos frecuentes; las células tumorales no son claras, como en los otros carcinomas de células renales.

Tumor de Wilms

Aunque el tumor de Wilms no es frecuente en adultos, es el tercer cáncer de órgano más frecuente en niños menores de 10 años. Estos tumores contienen una variedad de células y componentes tisulares, derivados todos del mesodermo. El tumor de Wilms, como el retinoblastoma, puede surgir esporádicamente o ser familiar, y la susceptibilidad a la tumorigenia se hereda como un rasgo autosómico dominante. Esta neoplasia se aborda con mayor detalle en el capítulo 6, junto con otros tumores de la infancia.

Los tumores y otras lesiones de la vía urinaria baja (uréteres, vejiga y uretra) se describen en el capítulo 17.

BIBLIOGRAFÍA

- Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16:2088, 2005. [Amplia actualización de la información relativa a la patogenia, a las manifestaciones clínicas y al tratamiento de esta enfermedad.]
- Beck LH Jr, Bonogio RG, Lambeau G, et al: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361:11, 2009. [Estudio de referencia que describe el descubrimiento del antígeno en la nefropatía membranosa idiopática.]
- D'Agati VD: The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17:271, 2008. [Completa revisión de los mecanismos que contribuyen a las diversas formas de GEFS.]
- Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al: Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329:841, 2010. [Estudio de referencia sobre la selección natural, en el que se relaciona una variante de la apolipoproteína L1 en afroamericanos con la protección frente a la enfermedad del sueño y al riesgo de nefropatía.]
- Guay-Woodford LM: Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 21:1369, 2006. [Excelente revisión sobre la fisiopatología de las nefropatías quísticas, con énfasis sobre el papel de la disfunción ciliar en las células epiteliales tubulares.]
- Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:24, 2008. [Excelente revisión de la fisiopatología, las presentaciones clínicas y las estrategias de pruebas diagnósticas en el síndrome de Alport, la enfermedad de la membrana basal fina y otros tipos de nefritis hereditaria.]
- Harris PC: 2008 Homer W. Smith Award: Insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. *J Am Soc Nephrol* 20:1188, 2009. [Revisión sobre el descubrimiento de los genes principales que determinan la nefropatía poliquística y sobre sus manifestaciones fenotípicas.]
- Knowles MA: Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese. *Carcinogenesis* 27:371, 2006. [Amplia revisión sobre los cambios moleculares en los diferentes tipos de cáncer de vejiga.]
- Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Semin Immunopathol* 29:459, 2007. [Excelente resumen de los mecanismos de lesión y de las manifestaciones clínicas en la enfermedad mediada por ANCA y anti-MBG.]
- Mathieson PW: Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Immunopathol* 29:415, 2007. [Excelente revisión de las nuevas perspectivas sobre patogenia y diagnóstico de la ECM frente a la GESF.]
- Miller O, Hemphill RR: Urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 19:655, 2001. [Excelente revisión sobre las infecciones agudas de las vías urinarias.]
- Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al: A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:864, 2008. [Magnífica revisión de los recientes avances en el diagnóstico precoz y las consecuencias de la lesión renal aguda.]
- Nsar SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al: Acute postinfectious glomerulonephritis in modern era: experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 87:21, 2008. [Revisión actualizada sobre la glomerulonefritis postinfecciosa, con especial atención a las correlaciones clínico-patológicas y asociaciones epidemiológicas.]
- Ronco P, Debiec H: Membranous glomerulopathy: the evolving story. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:254, 2010. [Excelente revisión sobre las recientes perspectivas de la etiología de la nefropatía membranosa.]
- Schrier RW, Wang W, Poole B, et al: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5, 2004. [Profunda revisión que aborda todos los aspectos de la insuficiencia renal aguda.]
- Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 354:1387, 2006. [Excelente revisión sobre la fisiopatología de los defectos de la permeabilidad glomerular.]
- Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 70:16, 2006. [Excelente revisión sobre la patogenia del SHU y la PTT.]
- Wilson PD, Goilav B: Cystic disease of the kidney. *Annu Rev Pathol* 2:341, 2007. [Patobiología de una afección frecuente que afecta al riñón.]
- Worcester EM, Coe FL: Calcium kidney stones. *N Engl J Med* 363:954, 2010. [Completa revisión de la fisiopatología y del tratamiento de los tipos de cálculos renales más frecuentes.]

Página deliberadamente en blanco

Cavidad oral y tubo digestivo

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

CAVIDAD ORAL 551

Lesiones inflamatorias orales 552

Úlceras aftosas 552

Infecciones por virus del herpes simple 552

Candidiasis oral (muguet) 552

Lesiones proliferativas y neoplásicas de la cavidad oral 552

Lesiones fibrosas proliferativas 552

Leucoplasia y eritroplasia 553

Carcinoma epidermoide 554

Enfermedades de las glándulas salivales 555

Xerostomía 555

Sialoadenitis 555

Neoplasias 555

Quistes y tumores odontógenos 557

ESÓFAGO 558

Enfermedades obstructivas y vasculares 558

Obstrucción mecánica 558

Obstrucción funcional 558

Ectopia 558

Varices esofágicas 559

Esofagitis 559

Laceraciones 559

Esofagitis por agentes químicos e infecciosos 560

Esofagitis por reflujo 560

Esofagitis eosinófila 561

Esófago de Barrett 561

Tumores esofágicos 562

Adenocarcinoma 562

Carcinoma epidermoide 563

ESTÓMAGO 564

Enfermedades inflamatorias del estómago 564

Gastritis aguda 564

Úlcera péptica aguda 565

Gastritis crónica 566

Enfermedad ulcerosa péptica 568

Neoplasias gástricas 569

Pólipos gástricos 569

Adenocarcinoma gástrico 570

Linfoma 571

Tumor carcinoide 571

Tumor del estroma

gastrointestinal 572

INTESTINOS DELGADO Y GRUESO 573

Obstrucción intestinal 573

Enfermedad de Hirschsprung 573

Hernia abdominal 574

Trastornos vasculares intestinales 574

Isquemia intestinal 574

Hemorroides 576

Procesos que cursan con diarrea 576

Diarrea por malabsorción 576

Enterocolitis infecciosa 580

Enfermedades inflamatorias del intestino 586

Diverticulitis del sigma 586

Enfermedad inflamatoria intestinal 587

Pólipos y neoplasias de colon 592

Pólipos inflamatorios 592

Pólipos hamartomatosos 592

Pólipos hiperplásicos 593

Adenomas 593

Síndromes familiares 595

Adenocarcinoma 596

APÉNDICE 600

Apendicitis aguda 600

Tumores apendiculares 601

El tubo digestivo es un tubo hueco constituido por el esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon, el recto y el ano. Cada región realiza funciones únicas, complementarias y muy bien integradas que, en conjunto, sirven para regular la ingesta, el procesamiento y la absorción de los nutrientes ingeridos, así como la eliminación de los productos de desecho. Los intestinos son también el lugar principal en el que el sistema inmunitario interactúa con diversos antígenos presentes en los alimentos y los microbios intestinales. Por eso, no resulta sorprendente que

el intestino delgado y el colon sean, con frecuencia, asiento de infecciones y procesos inflamatorios. Por último, el colon es la localización más frecuente de las neoplasias gástricas en los países occidentales. En este capítulo se abordan las enfermedades que afectan a cada una de las secciones del tubo digestivo. Los trastornos en los que, típicamente, están implicados varios segmentos, como la enfermedad de Crohn, se describen al tratar la región que se afecta con mayor frecuencia.

CAVIDAD ORAL

Los trastornos patológicos de la cavidad oral se pueden dividir, en general, en aquellos que afectan a la mucosa oral, los que comprometen las glándulas salivales y los que implican a los maxilares. A continuación, se describen los trastornos más

comunes que afectan a estas estructuras. Aunque son frecuentes, las enfermedades que afectan a los dientes y a las estructuras de soporte de los mismos no se plantean aquí, y se pueden consultar en textos especializados. Los quistes y los tumores odontógenos

(benignos y malignos), derivados de los tejidos epiteliales y/o mesenquimatosos asociados al desarrollo dentario, se comentan también brevemente.

LESIONES INFLAMATORIAS ORALES

Úlceras aftosas

Estas ulceraciones superficiales de la mucosa son frecuentes y afectan hasta al 40% de la población. Aparecen con mayor frecuencia en las dos primeras décadas de la vida, ocasionan un dolor muy intenso y cursan con recidivas. Aunque se desconoce la causa de las úlceras aftosas, suelen ser más prevalentes en algunas familias y pueden asociarse a la enfermedad celíaca, a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y a la enfermedad de Behçet. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples, y es típico que aparezcan como úlceras poco profundas, hiperémicas, revestidas por un exudado delgado, y rodeadas por una zona de eritema estrecha (fig. 14-1). La mayor parte de los casos se resuelven de forma espontánea en 7-10 días, pero pueden producirse recidivas.

Infecciones por virus del herpes simple

La mayoría de las infecciones orofaciales herpéticas se deben a los virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) y el resto se asocian a los VHS-2 (virus genitales). El cambio de las prácticas sexuales está determinando un aumento progresivo de los VHS-2 orales. Típicamente, las infecciones primarias afectan a niños de 2-4 años y con frecuencia son asintomáticas. Sin embargo, en el 10-20% de los casos la infección primaria cursa como una *gingivostomatitis herpética aguda* con aparición súbita de vesículas y ulceraciones por toda la cavidad oral. La mayor parte de los adultos albergan VHS-1 latente y el virus se puede reactivar con la aparición de la denominada «calentura» o *estomatitis herpética de repetición*. Entre los factores asociados a la reactivación del VHS se encuentran traumatismos, alergias, exposición a la luz ultravioleta, infecciones de las vías respiratorias altas, embarazo, menstruación, inmunodepresión y exposición a temperaturas extremas. Estas lesiones recidivantes, que se localizan en el lugar de la inoculación primaria o en la mucosa adyacente innervada por el mismo ganglio, suelen aparecer como grupos de pequeñas vesículas (1-3 mm). Las localizaciones más frecuentes son los labios (herpes labial), los orificios nasales, la mucosa oral, las encías y el paladar duro. Aunque, generalmente, las lesiones

se resuelven en 7-10 días, pueden persistir en los pacientes inmunodeprimidos, que pueden necesitar tratamiento antivírico sistémico. Morfológicamente, las lesiones recuerdan a las presentes en los herpes esofágico (v. fig. 14-8) y genital (v. capítulo 17). Se produce el balonamiento de las células infectadas y en ellas aparecen grandes inclusiones intranucleares eosinófilas. Las células adyacentes se suelen fusionar para dar lugar a grandes policariones multinucleados.

Candidiasis oral (muguet)

La candidiasis es la infección fúngica más frecuente de la cavidad oral. *Candida albicans* es un componente normal de la flora oral y solo provoca enfermedad en circunstancias poco frecuentes. Entre los factores que modifican el cuadro están los siguientes:

- Inmunodepresión
- Cepa de *C. albicans*
- Composición de la flora microbiana oral (microbios)

Los antibióticos de amplio espectro que modifican los microbios normales pueden inducir también una candidiasis oral. Las tres formas clínicas fundamentales de candidiasis oral son pseudomembranosa, eritematosa e hiperplásica. La primera de ellas es la más frecuente y se suele denominar *muguet*. Este cuadro se caracteriza por una membrana inflamatoria de aspecto cremoso superficial, de color gris a blanquecino, constituida por agregados de gérmenes en el seno de un exudado fibrinoso y supurativo, que se puede desprender mediante raspado con facilidad para permitir la visualización de una base eritematosa subyacente. En los individuos con inmunodepresión leve o debilitados, como los diabéticos, la infección suele ser superficial, pero puede extenderse a lugares profundos en los casos de inmunodepresión más graves, como la que afecta a los receptores de trasplantes de órganos o células madre hematopoyéticas, así como en los pacientes con neutropenia, inmunodepresión inducida por quimioterapia o sida.

RESUMEN

Lesiones inflamatorias orales

- Las *úlceras aftosas* son superficiales, dolorosas, de etiología desconocida y se pueden asociar a enfermedades sistémicas.
- El *virus del herpes simple* provoca una infección autolimitada que se presenta con vesículas (calenturas, ampollas asociadas a la fiebre), que se rompen y curan sin cicatriz, y que, con frecuencia, dejan virus latentes en los ganglios nerviosos. Pueden aparecer reactivaciones.
- Se puede producir una *candidiasis oral* cuando se alteran los microbios orales (p. ej., tras antibioterapia). Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar una forma invasiva de la enfermedad.



Figura 14-1 Úlcera aftosa. Úlcera solitaria con un halo eritematoso, que rodea una membrana fibrinosa y purulenta amarillenta.

LESIONES PROLIFERATIVAS Y NEOPLÁSICAS DE LA CAVIDAD ORAL

Lesiones fibrosas proliferativas

Los *fibromas* (fig. 14-2, A) son masas tisulares fibrosas nodulares submucosas que se forman cuando una irritación crónica

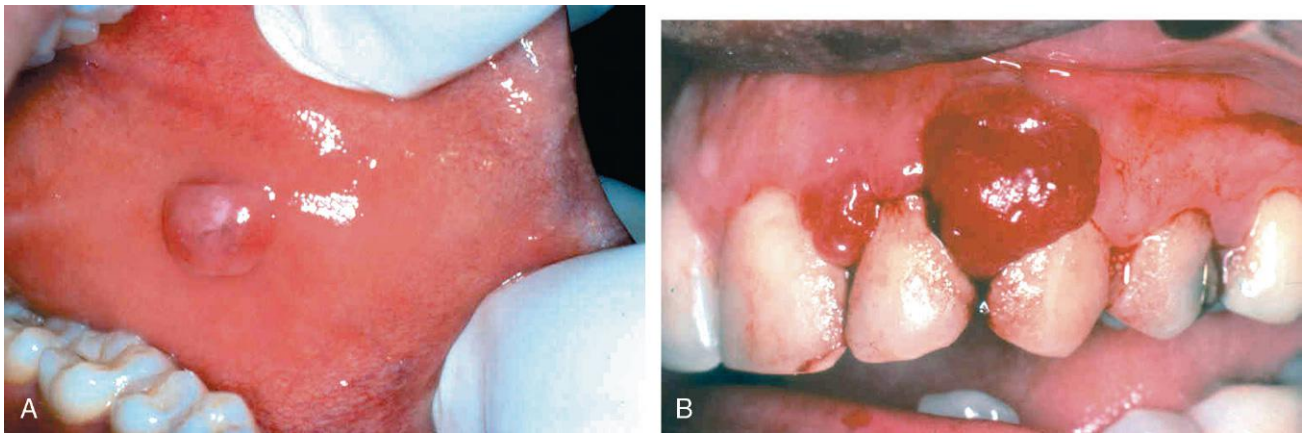


Figura 14-2 Proliferaciones fibrosas. **A.** Fibroma. Nódulo exofítico rosado y liso en la mucosa oral. **B.** Granuloma piógeno. Masa exofítica hemorrágica eritematosa originada en la mucosa gingival.

ocasiona una hiperplasia reactiva del tejido conjuntivo. Se localizan, sobre todo, en la mucosa oral a lo largo de la línea de mordida y son consideradas reacciones frente a una irritación crónica. El tratamiento es la extirpación quirúrgica completa con eliminación de la fuente de irritación.

Los *granulomas piógenos* (fig. 14-2, B) son masas pediculadas que se suelen localizar en las encías de los niños, de los adultos jóvenes y de las mujeres gestantes. Estas lesiones muestran una importante vascularización y, típicamente, se encuentran ulceradas, lo que justifica su color de rojizo a púrpura. En algunos casos, el crecimiento es rápido y hace sospechar una neoplasia maligna. Sin embargo, el estudio histológico muestra una proliferación densa de vasos inmaduros, similar a la que se encuentra en el tejido de granulación. Los granulomas piógenos pueden regresar, madurar para convertirse en masas de tejido fibroso denso o progresar a un fibroma osificante periférico. La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento definitivo.

Leucoplasia y eritroplasia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la *leucoplasia* como «una placa o zona parcheada blanquecina que no se desprende por rascado ni se puede caracterizar clínica o patológicamente como ninguna enfermedad de otro tipo». El término clínico se reserva para las lesiones que se originan en la cavidad oral sin presencia de ninguna etiología conocida (fig. 14-3, A). Por tanto, las placas blanquecinas que se relacionan con una irritación evidente o que se asocian a una entidad conocida, como el liquen plano o la candidiasis, no se consideran leucoplasias. Aproximadamente el 3% de la población mundial presenta leucoplasias, de las que el 5-25% son premalignas y pueden evolucionar a un carcinoma epidermoide. Por tanto, salvo que se demuestre lo contrario mediante el estudio histológico, todas las leucoplasias deben ser consideradas lesiones premalignas. Una lesión relacionada, aunque menos frecuente, es la *eritroplasia*. Esta consiste en un área rojiza aterciopelada y, habitualmente, erosionada que está algo deprimida o plana en relación con la mucosa circundante. La eritroplasia se asocia a un riesgo muy superior de transformación maligna que la leucoplasia. Aunque ambas entidades pueden afectar a adultos de cualquier edad, es típico que aparezcan en personas de 40 a 70 años de edad con predominio en los hombres, con una relación 2:1. Aunque la etiología es multifactorial, el tabaquismo (consumo de cigarrillos, pipa, puros y tabaco de mascar) es el factor de riesgo más frecuente para la leucoplasia y la eritroplasia.

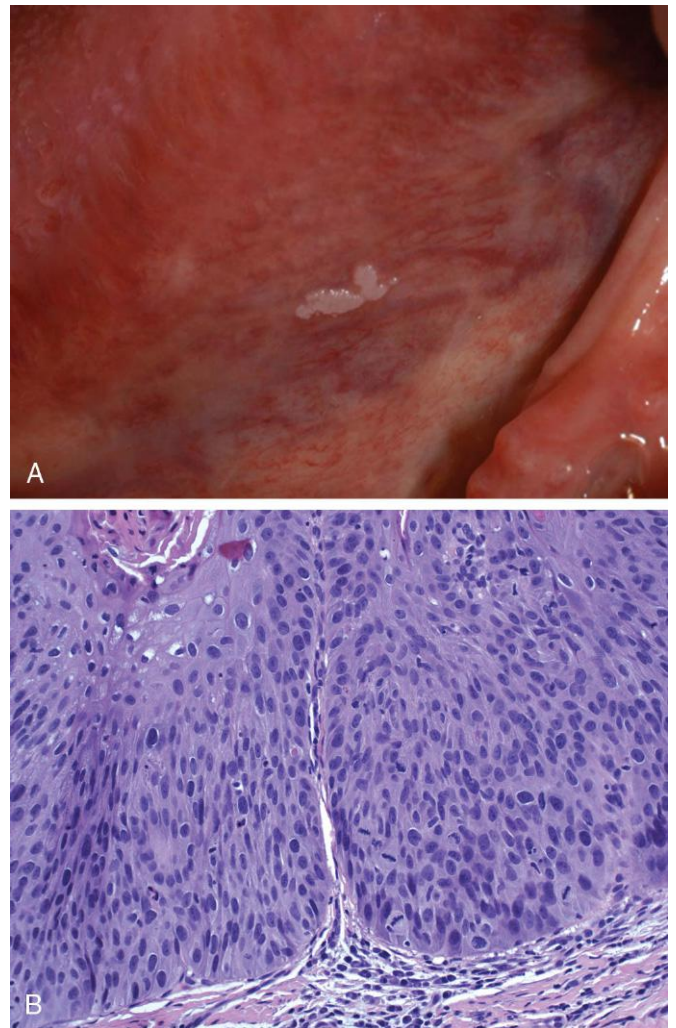


Figura 14-3 Leucoplasia. **A.** El aspecto clínico de la leucoplasia es muy variable. En este ejemplo, la lesión es lisa con límites bien definidos y una elevación mínima. **B.** Aspecto histológico de una leucoplasia, que muestra displasia caracterizada por pleomorfismo nuclear y celular, y pérdida de la maduración normal.

MORFOLOGÍA

La **leucoplasia** incluye un espectro de alteraciones histológicas que van desde la **hiperqueratosis** que reviste una mucosa engrosada con acantosis, pero ordenada, a otras con **displasia epitelial** grave, que, en ocasiones, se continúan con un **carcinoma in situ** (fig. 14-3, B). Los cambios displásicos más graves se asocian a eritroplasia y más del 50% de estos casos malignizan. Al aumentar la displasia y la anaplasia, es frecuente encontrar un infiltrado subyacente de células inflamatorias, constituido por linfocitos y macrófagos.

Carcinoma epidermoide

Aproximadamente el 95% de los cánceres de la cavidad oral son carcinomas epidermoides y el resto se corresponde, principalmente, con adenocarcinomas de las glándulas salivales, como se describe más adelante. Este tumor epitelial maligno agresivo es la sexta neoplasia más frecuente a escala mundial en la actualidad. A pesar de los numerosos avances en el tratamiento, la supervivencia global a largo plazo lleva 50 años siendo inferior al 50%. Este terrible pronóstico se debe a diversos factores, sobre todo a que el cáncer oral se suele diagnosticar en estadios avanzados.

Pueden aparecer múltiples tumores primarios en el momento de establecer el diagnóstico inicial, aunque es más habitual que se detecten más tarde, con una frecuencia estimada del 3-7% anual. Los pacientes que sobreviven 5 años después del diagnóstico del tumor inicial presentan un riesgo hasta del 35% de desarrollar al menos un tumor primario nuevo en ese intervalo. El desarrollo de estos tumores secundarios puede ser especialmente devastador para aquellos sujetos cuyas lesiones iniciales eran pequeñas. Por tanto, aunque la supervivencia a los 5 años supera el 50% en los pacientes con tumores pequeños, es frecuente que mueran como consecuencia de segundos tumores primarios. Por eso, resulta clave llevar a cabo una vigilancia para la detección precoz de las nuevas lesiones premalignas para conseguir la supervivencia a largo plazo de los pacientes con un carcinoma epidermoide oral.

El elevado riesgo de tumores primarios adicionales en estos sujetos llevó al concepto de «cancerización de campo». Esta hipótesis sugiere que los múltiples tumores primarios se desarrollan de forma independiente como consecuencia de años de exposición crónica de la mucosa a los carcinógenos, como el alcohol o el tabaco (descrito a continuación).

PATOGENIA

Los carcinomas epidermoides de orofaringe aparecen por dos vías patógenas distintas. Un grupo de tumores de la cavidad oral aparecen fundamentalmente en personas que consumen alcohol o tabaco (fumado y mascado) de forma crónica. Una secuenciación en profundidad de estos tumores ha revelado frecuentes mutaciones, que determinan una firma molecular compatible con la exposición a los carcinógenos del tabaco. Estas mutaciones afectan con frecuencia a *TP53* y a genes implicados en la regulación de la diferenciación de las células escamosas, como *p63* y *NOTCH1*. El segundo grupo de tumores suele afectar a las criptas amigdalinas o a la base de la lengua y en ellos se identifican variantes oncógenas del virus del papiloma humano (VPH), sobre todo VPH-16. Estos tumores presentan muchas menos mutaciones que los asociados a la exposición tabáquica y, con frecuencia, una sobreexpresión de p16, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina. Se predice

que la incidencia de carcinomas epidermoides de orofaringe asociados a VPH superará al cáncer de cérvix uterino en la próxima década, en parte porque los lugares anatómicos en los que se originan —criptas amigdalinas, base de la lengua y orofaringe— no resultan accesibles y no son susceptibles a un cribado selectivo citológico sencillo (como ocurre en el cérvix). Cabe destacar que **el pronóstico de los pacientes con tumores positivos para el VPH es mejor que para los que tienen tumores negativos**. La vacuna frente al VPH, que protege frente al cáncer de cérvix, también parece prometedora para detener el aumento de la frecuencia de carcinoma epidermoide asociado a VPH de la orofaringe.

En la India y el sudeste asiático, mascar la mezcla de betel y el *paan* constituye un importante factor predisponente. La mezcla de betel es un brebaje que contiene nuez araca, lima rallada y tabaco, envueltos en hoja de nuez de betel. Es probable que estos tumores aparezcan a través de una vía parecida a la caracterizada para los tumores asociados al tabaquismo en el mundo occidental.

MORFOLOGÍA

El carcinoma epidermoide puede aparecer en cualquier zona de la cavidad oral. Sin embargo, **las localizaciones más frecuentes son la superficie ventral de la lengua, el suelo de la boca, el labio inferior, el paladar blando y la encía** (fig. 14-4, A). En estadios precoces, estos tumores pueden aparecer como placas elevadas firmes y perladas o bien como engrosamientos mucosos irregulares, ásperos o verrugosos. Cualquiera de estos patrones puede superponerse sobre una leucoplasia o eritroplasia de base. Al aumentar de tamaño, estas lesiones dan lugar a masas ulceradas o sobresalientes, con unos márgenes irregulares e indurados o elevados. El estudio histopatológico ha demostrado que **los carcinomas epidermoides aparecen a partir de lesiones displásicas precursoras**. Los patrones histológicos **van desde neoplasias queratinizadas bien diferenciadas** (fig. 14-4, B) **a tumores anaplásicos, incluso sarcomatoides**. Sin embargo, el grado de diferenciación histológica, determinado por el grado de queratinización relativo, no necesariamente tiene que correlacionarse con el comportamiento biológico. Es típico que el carcinoma epidermoide oral ocasione infiltración local antes de provocar metástasis. Los ganglios linfáticos cervicales son la localización más frecuente de las metástasis regionales; entre los lugares habituales de metástasis a distancia destacan los ganglios mediastínicos, los pulmones y el hígado.

RESUMEN

Lesiones de la cavidad oral

- Los **fibromas** y los **granulomas piógenos** son lesiones reactivas frecuentes de la mucosa oral.
- La **leucoplasia** es una placa mucosa que puede malignizarse.
- El riesgo de que estas lesiones malignicen es mayor para la **eritroplasia** (en comparación con la leucoplasia).
- La mayor parte de los cánceres de cavidad oral son **carcinomas epidermoides**.
- Clásicamente, los carcinomas epidermoides orales se relacionan con el consumo de alcohol y con el tabaquismo, pero la incidencia de lesiones asociadas al VPH está aumentando.



Figura 14-4 Carcinoma epidermoide. **A.** Aspecto clínico, que muestra ulceración e induración de la mucosa oral. **B.** Aspecto histológico, en el que se reconocen numerosos nidos e islotas de queratinocitos de aspecto maligno, que infiltran el estroma de tejido conjuntivo subyacente.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Existen tres glándulas salivales mayores —parótida, submaxilar y sublingual—, además de innumerables glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa oral. Cualquiera de ellas puede ser origen de una enfermedad inflamatoria o neoplásica.

Xerostomía

La xerostomía se define como *boca seca* secundaria a una reducción en la producción de saliva. La incidencia varía según la población, pero se ha descrito en más del 20% de los individuos de más de 70 años de edad. Es una característica mayor del síndrome de Sjögren, una enfermedad autoinmunitaria en la que se suelen encontrar ojos secos (v. capítulo 4). La ausencia de secreción salival es una complicación mayor de la radioterapia. Sin embargo, la xerostomía aparece con mayor frecuencia como consecuencia del uso de muchos tipos de fármacos de uso habitual bajo prescripción, como anticolinérgicos, antidepresivos/antipsicóticos, diuréticos, antihipertensivos, sedantes, relajantes

musculares, analgésicos y antihistamínicos. La cavidad oral puede presentar solo sequedad de la mucosa asociada o no a atrofia de las papilas linguales, con fisuras y ulceraciones o cursar, como en el síndrome de Sjögren, con un aumento de tamaño debido a la inflamación de las glándulas salivales. Entre las complicaciones de la xerostomía se encuentran una elevada frecuencia de caries dentales y la candidiasis, además de dificultades para la deglución y el habla.

Sialoadenitis

La sialoadenitis, o inflamación de las glándulas salivales, se puede deber a un traumatismo, a una infección bacteriana o vírica, o a enfermedades autoinmunitarias. La forma más frecuente de *sialoadenitis vírica* es la *parotiditis*, que puede provocar un aumento de tamaño de todas las glándulas salivales, aunque, en general, afecta más a la parótida. El virus de la parotiditis es un paramixovirus relacionado con los virus de la gripe y parainfluenza. La parotiditis produce una inflamación intersticial caracterizada por un intenso infiltrado inflamatorio mononuclear. Aunque en los niños suele ser un proceso autolimitado benigno, en los adultos puede causar pancreatitis u orquitis, lo que, en ocasiones, provoca esterilidad.

El *mucocoele* es la lesión inflamatoria de las glándulas salivales más frecuente y se debe a un bloqueo o a la rotura de un conducto de una glándula salival, con la consiguiente salida de la saliva hacia el estroma de tejido conjuntivo circundante. El mucocoele es más frecuente en niños menores de 1 año, adultos jóvenes y ancianos, y suele manifestarse como una tumefacción fluctuante del labio inferior, que puede cambiar de tamaño, sobre todo en relación con las comidas (fig. 14-5, A). El estudio histológico muestra un espacio a modo de quiste revestido por un tejido de granulación inflamatorio o un tejido conjuntivo fibroso lleno de mucina y células inflamatorias, sobre todo macrófagos (fig. 14-5, B). La extirpación completa del quiste y del lobulillo de la glándula salival menor es el tratamiento definitivo.

La *sialoadenitis bacteriana* es una infección frecuente que suele afectar a las glándulas salivales mayores, sobre todo a las submaxilares. Los patógenos implicados más habitualmente son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus viridans*. La obstrucción del conducto por cálculos (*sialolitiasis*) es un antecedente frecuente de la infección; también puede ser inducida por los restos de alimentos impactados o por un edema secundario a una lesión. Asimismo, la deshidratación y la reducción de la función secretora pueden predisponer a la invasión bacteriana y, en ocasiones, se asocian a un tratamiento prolongado con fenotiacinas, que suprimen la secreción salival. La deshidratación sistémica, con reducción de la secreción salival, puede predisponer a una parotiditis bacteriana supurativa en ancianos sometidos a una cirugía torácica o abdominal mayor. El proceso obstructivo y la invasión bacteriana provocan una inflamación inespecífica de las glándulas afectadas, que puede ser, sobre todo, intersticial o, cuando se debe a estafilococos u otros gérmenes piógenos, asociarse a una necrosis supurativa franca con formación de abscesos.

La sialoadenitis autoinmunitaria, también llamada síndrome de Sjögren, se describe en el capítulo 4.

Neoplasias

A pesar de su morfología relativamente sencilla, las glándulas salivales son origen de al menos 30 tipos de tumores distintos histológicamente. Como se indica en la tabla 14-1, un pequeño número de estas neoplasias representan más del 90% de todos los tumores. En conjunto, los de glándula salival son relativamente infrecuentes y constituyen menos del 2% de todos los tumores

que afectan al ser humano. Aproximadamente el 65-80% se localizan en la parótida, el 10%, en la glándula submaxilar, y el resto, en las glándulas salivales menores, incluidas las sublinguales. Entre el 15 y el 30% de los tumores parotídeos son malignos, lo que contrasta con el 40% de los submaxilares, el 50% de los de la glándula salival menor y el 70-90% de los sublinguales que también son cancerosos. *Por tanto, el riesgo de que un tumor de la glándula salival sea maligno es inversamente proporcional al tamaño de la glándula.*

Los tumores de glándula salival suelen afectar a adultos, con un ligero predominio en mujeres, aunque aproximadamente el 5% de ellos se observan en niños menores de 16 años. Independientemente del patrón histológico, las neoplasias de la glándula parótida provocan una tumefacción delante del pabellón auricular y por debajo del mismo. En general, cuando se diagnostican por primera vez, las lesiones benignas y malignas suelen medir entre 4 y 6 cm, y son móviles a la palpación, salvo cuando se deja crecer sin control un tumor maligno. Un paciente puede presentar un tumor benigno desde hace meses o años cuando acude a consulta por primera vez por ello, mientras que los cánceres suelen ser motivo de consulta más rápidamente porque crecen deprisa. Sin embargo, no se dispone de criterios fiables para distinguir los tumores benignos de los malignos por la clínica, y su valoración histopatológica es clave.

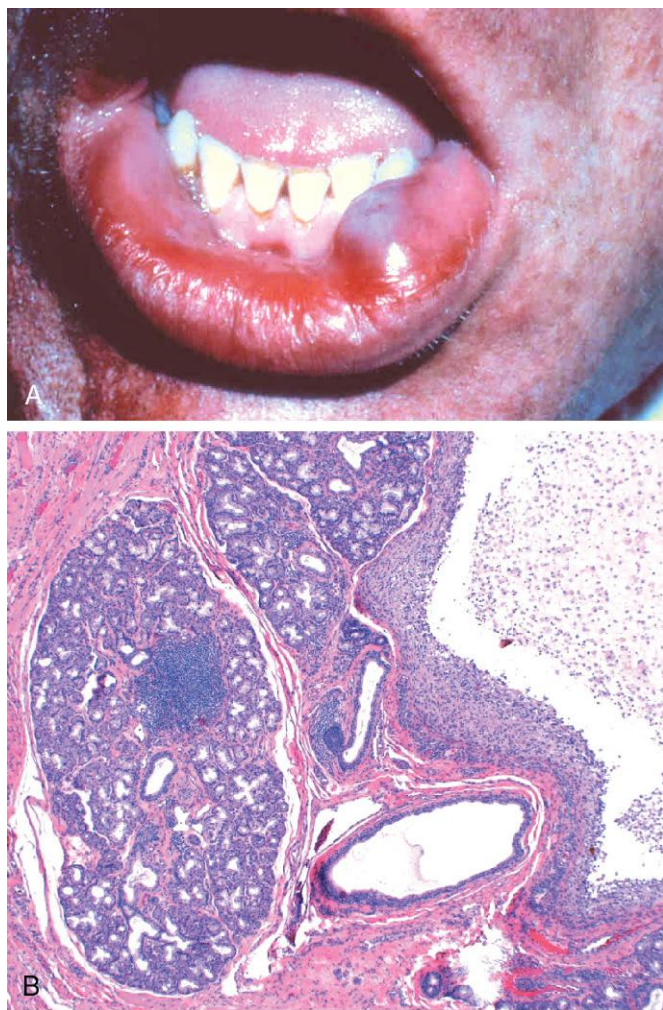


Figura 14-5 Mucocoele. **A.** Lesión fluctuante llena de líquido en el labio inferior secundaria a un traumatismo. **B.** Cavidad de aspecto quístico (derecha) llena de material mucinoso y revestida por un tejido de granulación en organización.

Tabla 14-1 Clasificación histopatológica y prevalencia de los tumores benignos y malignos de glándula salival más frecuentes

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5%)	Carcinoma de células acinares (6%)
Oncocitoma (2%)	Adenocarcinoma NEOM (6%)
Cistoadenoma (2%)	Carcinoma adenoideo quístico (4%)
Adenoma de células basales (2%)	Tumor mixto maligno (3%)

NEOM, no especificado de otro modo.

Datos tomados de Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR: Surgical Pathology of the Salivary Glands, Vol 25: Major Problems in Pathology, Philadelphia, WB Saunders, 1991.

Adenoma pleomorfo

El adenoma pleomorfo debuta como una masa indolora, de crecimiento lento, delimitada y móvil. Representa aproximadamente el 60% de los tumores de la parótida, es menos frecuente en las glándulas submaxilares y es relativamente raro en las salivales menores. Los adenomas pleomorfos son tumores benignos constituidos por una mezcla de células epiteliales (ductales) y mioepiteliales, por lo que muestra diferenciación epitelial y mesenquimatosa. Los elementos epiteliales aparecen dispersos en el seno de una matriz, que contiene una cantidad variable de tejido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso) e incluso óseo. En algunos adenomas pleomorfos, predominan los elementos epiteliales, mientras que en otros solo aparecen en focos muy dispersos. Esta diversidad histológica justifica el término alternativo, aunque menos preferible, que se ha empleado para llamar a estos tumores: *tumor mixto*. Los tumores sobreexpresan de forma constante el factor de transcripción PLAG1, con frecuencia por reordenamientos cromosómicos que afectan al gen *PLAG1*, aunque no se sabe en qué medida este factor contribuye al desarrollo del tumor.

La recidiva de los adenomas pleomorfos se produce cuando se extirpan de forma incompleta. La tasa de recidivas se aproxima al 25% tras una enucleación simple del tumor, pero solo es del 4% tras una resección más amplia. En ambos casos, las recidivas se producen porque no se reconocen las diminutas extensiones de tumor hacia los tejidos blandos circundantes.

El carcinoma originado sobre un adenoma pleomorfo se llama de diversas formas, como *carcinoma exadenoma pleomorfo* o *tumor mixto maligno*. Los tumores malignizan con una incidencia que aumenta con el tiempo del 2%, asociado a los tumores que llevan menos de 5 años de evolución, a casi el 10%, en los tumores presentes durante más de 15 años. El cáncer suele ser un adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado. Desgraciadamente, este tipo de tumor es uno de los más agresivos de la glándula salival, con una mortalidad que oscila entre el 30 y el 50% a los 5 años.

MORFOLOGÍA

Típicamente, los adenomas pleomorfos se manifiestan como masas redondeadas y bien delimitadas cuyo diámetro máximo no suele superar los 6 cm. Aunque están encapsulados, en algunas localizaciones (sobre todo el paladar), la cápsula no está desarrollada por completo y el crecimiento expansivo ocasiona protrusiones hacia los tejidos circundantes. La superficie de corte es blanquecino-grisácea y suele contener áreas mixoides y condroides (similares al cartílago) azuladas traslúcidas. **La característica histológica más llamativa es la típica heterogeneidad.** Los elementos epiteliales que recuerdan a las células ductales o mioepiteliales se disponen en **conductos, ácinos, túbulos irregulares, hileras o incluso sábanas.**

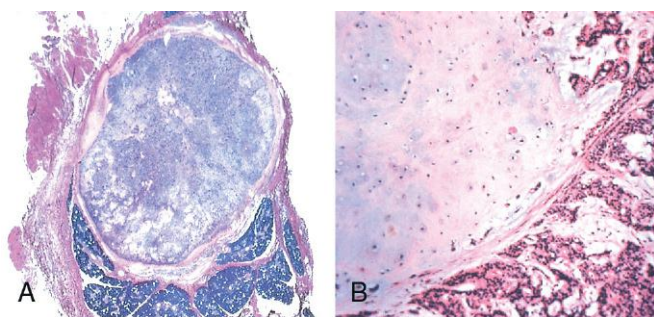


Figura 14-6 Adenoma pleomorfo. **A.** Imagen de pequeño aumento que muestra un tumor bien delimitado con presencia de parénquima normal de la glándula salival adyacente. **B.** Imagen de gran aumento que muestra células epiteliales, además de células mioepiteliales con un material de matriz condroide.

Generalmente, estas estructuras se encuentran inmersas en un **fondo de aspecto mesenquimatoso correspondiente a tejido mixoide laxo**, en el que se encuentran **islotos de condroide** y, con menos frecuencia, focos de hueso (fig. 14-6). En ocasiones, las células epiteliales forman conductos bien desarrollados revestidos por células cúbicas o cilíndricas con una capa subyacente de células mioepiteliales pequeñas y que se tiñen más intensamente. En otros casos pueden reconocerse hileras o sábanas de células mioepiteliales. Asimismo, aparecen islotos de células escamosas bien diferenciadas. En la mayor parte de los casos no se encuentra displasia epitelial ni actividad mitótica. No se ha observado diferencia de comportamiento biológico entre los tumores constituidos principalmente por elementos epiteliales o mesenquimatosos.

Carcinoma mucoepidermoide

Los carcinomas mucoepidermoides están constituidos por una mezcla variable de células escamosas, secretoras de moco e intermedias. Estas neoplasias representan aproximadamente el 15% de todos los tumores de glándula salival y, aunque la mayoría afectan a la parótida (60-70%), constituyen un porcentaje elevado de los tumores en otras glándulas, sobre todo las salivales menores. En general, el carcinoma mucoepidermoide es la forma más frecuente de tumor *maligno* primario de glándula salival. Se suele asociar a reordenamientos cromosómicos que afectan a *MAML2*, un gen que codifica una proteína transmisora de señales de la vía Notch.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas mucoepidermoides pueden alcanzar 8 cm de diámetro y, aunque suelen parecer bien delimitados, carecen de una cápsula bien definida y, con frecuencia, son infiltrantes. La superficie de corte es de gris pálida a blanquecina y suele presentar pequeños quistes mucinosos. El estudio histológico de estos tumores muestra **cordones, sábanas o quistes revestidos por células escamosas, mucinosas o intermedias**. Este último tipo celular es híbrido, ya que muestra tanto características escamosas como vacuolas llenas de moco, que se ponen de manifiesto mejor con tinciones para la mucina. Citológicamente, las células tumorales pueden tener un aspecto benigno o ser muy anaplásicas y claramente malignas. Según estas características, los carcinomas mucoepidermoides se subclasifican en tumores de grado bajo, intermedio o alto.

El curso clínico y el pronóstico dependen del grado histológico. Los tumores de bajo grado pueden invadir localmente y su recidiva se produce en el 15% de los casos, aunque solo metastatizan en raras ocasiones y se asocian a una supervivencia a los 5 años superior al 90%. Por el contrario, las neoplasias de grado alto y, en menor medida, intermedio son infiltrantes y resulta difícil extirparlas. En consecuencia, se observa su recidiva en el 25-30% de los casos y aproximadamente el 30% ocasionan metástasis a distancia. La supervivencia a los 5 años solo es del 50%.

RESUMEN

Enfermedades de las glándulas salivales

- La *sialoadenitis* (inflamación de las glándulas salivales) puede deberse a un traumatismo, a una infección (como sucede en la parotiditis) o una reacción autoinmunitaria.
- El *adenoma pleomorfo* es una neoplasia de crecimiento lento constituida por una mezcla heterogénea de células epiteliales y mesenquimatosas.
- El *carcinoma mucoepidermoide* es una neoplasia maligna de agresividad biológica variable, constituida por una mezcla de células escamosas y mucosas.

QUISTES Y TUMORES ODONTÓGENOS

A diferencia de lo que sucede en otras localizaciones esqueléticas, los quistes revestidos por epitelio son frecuentes en los maxilares. La mayoría de estos quistes derivan de restos de epitelio odontógeno. En general, se clasifican en inflamatorios o asociados al desarrollo. A continuación, solo se describen las lesiones más frecuentes de este grupo.

El *quiste dentígero* se origina alrededor de la corona de un diente cuya erupción no se ha producido y se cree que se debe a la degeneración del folículo dental (tejido primordial que da origen a la superficie de esmalte del diente). El estudio radiológico muestra una lesión unilocular, que se suele asociar a un tercer molar (muela del juicio) impactado. Aparece revestido por epitelio escamoso estratificado delgado, que, típicamente, se asocia a un denso infiltrado inflamatorio crónico en el tejido conjuntivo subyacente. La curación se consigue con la extirpación completa del quiste.

Los queratoquistes odontógenos pueden aparecer a cualquier edad, aunque son más frecuentes entre los 10 y los 40 años, muestran un ligero predominio en hombres y, generalmente, se localizan en la parte posterior de la mandíbula. Es importante diferenciar el *queratoquiste odontógeno* de otros quistes odontógenos, ya que su comportamiento es agresivo localmente y recidiva con frecuencia. El estudio radiológico muestra una zona radiotransparente unilocular o multilocular bien definida. En el estudio histológico de la pared del quiste se identifica un revestimiento de epitelio escamoso estratificado delgado paraqueratinizado u ortoqueratinizado, con una llamativa capa basal y una superficie epitelial luminal ondulada. El tratamiento consiste en la extirpación agresiva y completa; una resección inadecuada se asocia a una frecuencia de recidiva de hasta el 60%. Pueden aparecer queratoquistes odontógenos múltiples, sobre todo en pacientes con síndrome del carcinoma basocelular nevoideo (síndrome de Gorlin).

A diferencia de los quistes asociados al desarrollo que se acaban de describir, la etiología de los *quistes periapicales* es inflamatoria. Estas lesiones son muy frecuentes y se localizan en

el vértice dentario como consecuencia de una pulpitis de larga evolución, que puede deberse a una caries evolucionada o a un traumatismo. La necrosis del tejido de la pulpa, que puede atravesar toda la longitud de la raíz y salir por el vértice dentario hacia el hueso alveolar circundante, puede ocasionar un absceso periapical. Con el tiempo, se puede desarrollar un tejido de granulación (asociado o no a revestimiento epitelial). Esta lesión se suele denominar *granuloma periapical*. Aunque no tiene una verdadera respuesta inflamatoria granulomatosa, resulta difícil que se abandone esta terminología del pasado (igual que sucede con las malas costumbres). Las lesiones inflamatorias periapicales persisten por las bacterias u otros gérmenes presentes en la zona. Por eso, para que el tratamiento tenga éxito, es preciso eliminar por completo el material dañino para, posteriormente, reparar o extraer el diente.

Los *tumores odontógenos* son un complejo grupo de lesiones con distintos aspectos histológicos y comportamiento clínico. Algunos son verdaderas neoplasias, benignas o malignas, mientras que otros se consideran hamartomas. Los tumores odontógenos derivan del epitelio odontógeno, del ectomesénquima o de ambos. Los dos tumores más importantes clínicamente y frecuentes de este grupo son el ameloblastoma y el odontoma.

Los *ameloblastomas* se originan a partir del epitelio odontógeno y no presentan diferenciación condroide u ósea. Estas lesiones, típicamente quísticas, crecen con lentitud y, a pesar de su capacidad de invasión local, tienen una evolución indolente.

El *odontoma*, el tipo más frecuente de tumor odontógeno, se origina en el epitelio, pero muestra extensos depósitos de esmalte y dentina. Los odontomas se curan mediante resección local.

RESUMEN

Quistes y tumores odontógenos

- Los maxilares suelen ser origen de quistes con revestimiento epitelial derivados de restos odontógenos.
- El *queratoquiste odontógeno* es agresivo localmente y tiene una elevada tasa de recidivas.
- El *quiste periapical* es una lesión inflamatoria reactiva, asociada a caries o a traumatismos sobre el diente.
- Los *tumores odontógenos* más frecuentes son el *ameloblastoma* y el *odontoma*.

ESÓFAGO

El esófago se desarrolla a partir de la porción craneal del intestino anterior. Se trata de un tubo muscular muy distensible y hueco, que va desde la epiglotis a la unión gastroesofágica, que se localiza justo por encima del diafragma. Entre las enfermedades adquiridas del esófago se encuentran desde cánceres mortales a una simple pirosis, con manifestaciones clínicas que van de una enfermedad crónica incapacitante a una molestia sin transcendencia.

ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS Y VASCULARES

Obstrucción mecánica

Se pueden encontrar atresias, fístulas y duplicaciones en cualquier área del tubo digestivo. Cuando afectan al esófago, se diagnostican poco tiempo después del nacimiento, en general, por regurgitación durante la alimentación y deben ser corregidas con rapidez. La ausencia o *agenesia* del esófago es muy poco frecuente. La *atresia* es un proceso más habitual en el que un cordón delgado no canalizado sustituye un segmento del esófago. La atresia es más frecuente cerca o a la altura de la bifurcación traqueal y se suele asociar a una *fístula* que conecta el fondo de saco esofágico superior e inferior con un bronquio o con la tráquea. Esta conexión anómala puede ser origen de aspiración, asfixia, neumonía o graves alteraciones hidroelectrolíticas.

El tránsito de alimento puede verse dificultado por una *estenosis* esofágica. El estrechamiento se suele deber a un engrosamiento fibroso de la submucosa, a atrofia de la muscular propia y a lesiones epiteliales secundarias. La *estenosis* suele ser secundaria a inflamación con formación de cicatrices, que puede producirse como consecuencia de reflujo gastroesofágico crónico, radioterapia o lesiones por cáusticos. La disfagia asociada a estenosis suele ser progresiva; típicamente, la dificultad para la ingesta de sólidos aparece mucho antes que los problemas para tragar líquidos.

Obstrucción funcional

Para que los líquidos y el alimento lleguen de forma eficiente al estómago se necesita una onda coordinada de contracciones peristálticas. La dismotilidad esofágica interfiere en este proceso y puede tener varias formas, todas ellas caracterizadas por contracciones descoordinadas o espasmo de la muscular. Como aumenta el estrés sobre la pared esofágica, el espasmo puede provocar también la formación de pequeños *divertículos*.

El aumento del tono del *esfínter esofágico inferior* (EEI) se puede deber a una alteración de la relajación del músculo liso, con la consiguiente obstrucción funcional del esófago. La *acalasia* se caracteriza por la tríada de relajación incompleta del EEI, aumento del tono del mismo y *aperistaltismo* esofágico. La *acalasia* primaria se debe a un fallo de las neuronas inhibitorias del esófago distal y es idiopática por definición. También pueden producirse cambios degenerativos de la innervación neural, bien intrínsecos al esófago, o por afectación del nervio vago extraesofágico o del núcleo motor dorsal del vago. La *acalasia* secundaria puede aparecer en la enfermedad de Chagas, en la que la infección por *Trypanosoma cruzi* destruye el plexo mientérico, lo que produce un fallo de la relajación del EEI con dilatación esofágica. Asimismo, en la enfermedad de Chagas se pueden afectar los plexos mientéricos duodenal, del colon y ureteral. Se puede encontrar una afección similar a la *acalasia* en la neuropatía autonómica diabética; en trastornos infiltrantes como los tumores malignos, la amiloidosis o la sarcoidosis, y en las lesiones localizadas en los núcleos motores dorsales que se pueden producir por la polio o la ablación quirúrgica.

Ectopia

Los tejidos ectópicos (*restos del desarrollo*) son frecuentes en el tubo digestivo. La localización más frecuente de la *mucosa gástrica ectópica* es el tercio superior del esófago, donde produce una lesión que se denomina *parche en la entrada*. Aunque la presencia

de este tejido suele ser asintomática, el ácido liberado por la mucosa gástrica a la altura del esófago puede ocasionar esofagitis, disfagia, esófago de Barrett o, con menos frecuencia, adenocarcinoma. La *heterotopia gástrica*, que corresponde a pequeños parches de mucosa gástrica ectópica en la zona del intestino delgado o en el colon, puede debutar con una hemorragia oculta secundaria a una úlcera péptica de la mucosa adyacente.

Varices esofágicas

En lugar de regresar directamente al corazón, la sangre venosa procedente del tubo digestivo se dirige al hígado a través de la vena porta antes de llegar a la vena cava inferior. Este patrón circulatorio es responsable del *efecto de primer paso*, en el cual los fármacos y otros materiales absorbidos en los intestinos son procesados en el hígado antes de incorporarse a la circulación sistémica. Las enfermedades que dificultan este flujo provocan hipertensión portal, que puede culminar en el desarrollo de varices esofágicas, una causa importante de hemorragia esofágica.

PATOGENIA

Una de las pocas localizaciones en las que se produce comunicación entre las circulaciones esplácica y sistémica es el esófago. Por eso, la hipertensión portal determina el desarrollo de canales colaterales, que permiten a la sangre portal pasar al sistema de la vena cava. Sin embargo, estas venas colaterales aumentan el tamaño de los plexos venosos subepitelial y submucoso en el esófago distal. Estos vasos, llamados **varices**, se desarrollan en el 90% de los pacientes cirróticos, sobre todo en relación con una hepatopatía alcohólica. A escala mundial, la esquistosomiasis hepática es la segunda causa más frecuente de varices. En el capítulo 15 se describe más detalladamente la hipertensión portal.

MORFOLOGÍA

Las varices se pueden detectar mediante angiografía (fig. 14-7, A), en la que aparecen como venas tortuosas dilatadas, localizadas principalmente en la submucosa del esófago distal y en el estómago proximal. Las varices pueden no ser evidentes en el examen macroscópico de la muestra quirúrgica o post mórtem, dado que se colapsan cuando no hay flujo de sangre (fig. 14-7, B). La mucosa suprayacente puede estar intacta (fig. 14-7, C), pero está ulcerada y necrótica cuando se ha producido la rotura.

Características clínicas

Las varices suelen ser asintomáticas, pero su rotura puede provocar una hematemesis masiva y la muerte. La rotura de varices constituye una emergencia médica. A pesar de la intervención, hasta la mitad de los pacientes fallecen durante el primer episodio de sangrado, como consecuencia directa de la hemorragia o por el coma hepático que se produce por la carga de proteínas provocada debido a la presencia de sangre intraluminal y al shock hipovolémico. Más del 50% de los que sobreviven sufren episodios adicionales de sangrado, que pueden ser mortales. Por eso, más de la mitad de las muertes asociadas a cirrosis evolucionada se deben a la rotura de varices.

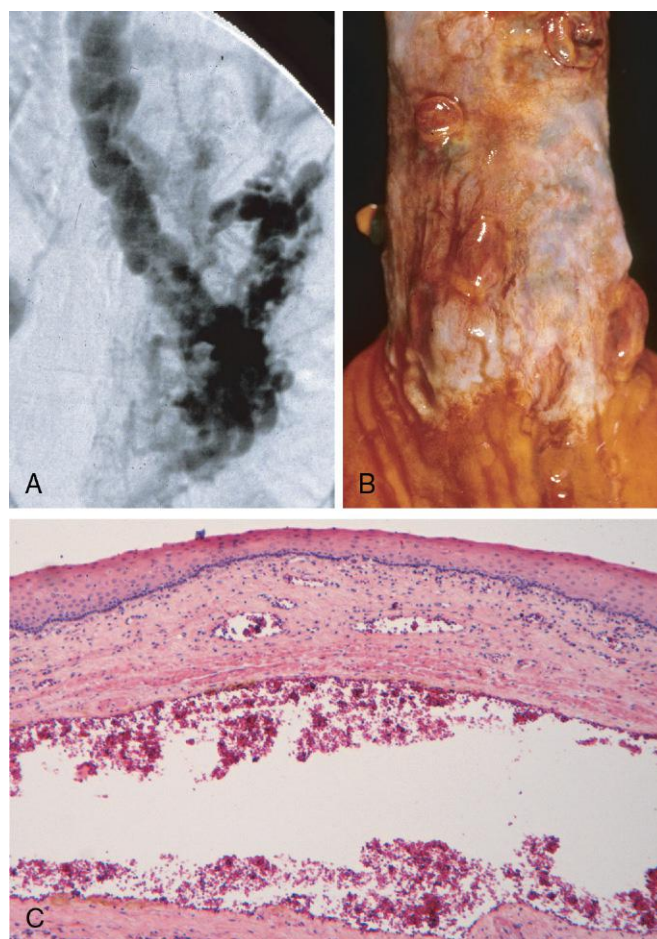


Figura 14-7 Varices esofágicas. **A.** Angiografía que muestra varias varices esofágicas tortuosas. Aunque la angiografía es llamativa, en general para identificar las varices se emplea la endoscopia. **B.** Varices colapsadas en esta muestra post mórtem que se corresponde a la angiografía que se muestra en **A**. Las áreas polipoideas son los focos de hemorragia por varices que se ligaron con bandas. **C.** Varices dilatadas por debajo de una mucosa escamosa intacta.

ESOFAGITIS

Laceraciones

Las laceraciones esofágicas más frecuentes se denominan *desgarros de Mallory-Weiss* y se suelen asociar a náuseas o vómitos intensos, como sucede en la intoxicación aguda por alcohol. En condiciones normales, la relajación refleja de la musculatura gastroesofágica antecede a la onda antiperistáltica de contracción asociada al vómito. Se cree que esta relajación está ausente durante los vómitos prolongados, lo que determina que el reflujo del contenido gástrico sobrepase la entrada al estómago y ocasione una dilatación con desgarro de la pared esofágica. Es frecuente que los pacientes consulten por hematemesis.

Las laceraciones prácticamente lineales del *síndrome de Mallory-Weiss* son longitudinales, miden entre pocos milímetros y varios centímetros, y suelen atravesar la unión gastroesofágica. Estos desgarros son superficiales y, en general, no es necesario intervenir quirúrgicamente, dado que la curación es completa y rápida. Por el contrario, el *síndrome de Boerhaave*, caracterizado por desgarros esofágicos transmurales y mediastinitis, es menos frecuente, pero se trata de un episodio extremadamente grave.

Los factores que ocasionan este síndrome son similares a los del desgarro de Mallory-Weiss, aunque más graves.

Esofagitis por agentes químicos e infecciosos

La mucosa escamosa estratificada esofágica puede lesionarse por diversos factores irritantes, incluidos el alcohol, ácidos y sustancias alcalinas corrosivas, líquidos demasiado calientes y un tabaquismo importante. Los comprimidos de fármacos pueden quedarse alojados y disolverse en el esófago, en lugar de llegar intactos al estómago, lo que provoca el proceso conocido como *esofagitis por fármacos*. La esofagitis por lesiones químicas suele cursar solo con dolor autolimitado, sobre todo *odinofagia* (dolor con la deglución). Se puede producir una hemorragia, estenosis o perforación en los casos graves. Es posible que aparezca una lesión esofágica yatrógena por la *quimioterapia* con citotóxicos, la *radioterapia* o en la *enfermedad del injerto contra el huésped*. Los cambios morfológicos son inespecíficos, con ulceraciones y acumulación de neutrófilos. La radioterapia provoca engrosamiento vascular, lo que añade cierto componente de lesión isquémica al proceso.

La esofagitis infecciosa puede afectar a personas sanas, pero es más frecuente en pacientes debilitados o inmunodeprimidos. En estos casos, las infecciones esofágicas por *virus del herpes simple*, *citomegalovirus* (CMV) u *hongos* son frecuentes. Entre estos últimos, el patógeno implicado con más frecuencia es *Candida*, aunque pueden producirse también casos de *mucormicosis* y *aspergilosis*. El esófago puede resultar afectado también por procesos cutáneos que cursan con descamación, como el *penfigoide buloso* y la *epidermólisis bullosa*, y, en menos ocasiones, por la *enfermedad de Crohn*.

Las infecciones por bacterias u hongos pueden ser primarias o complicar una úlcera previa. Es frecuente encontrar bacterias orales no patógenas en los lechos ulcerosos, mientras que los gérmenes patógenos, que ocasionan cerca del 10% de las esofagitis infecciosas, pueden invadir la lámina propia y necrosar la mucosa suprayacente. En su forma más evolucionada, la candidiasis se caracteriza por unas pseudomembranas de grises a blanquecinas adherentes constituidas por hifas del hongo densamente agregadas y células inflamatorias que revisten la mucosa esofágica.

El aspecto endoscópico suele aportar datos sobre la identidad del agente infeccioso en la esofagitis vírica. Típicamente, los virus del herpes provocan úlceras excavadas (fig. 14-8, A) y el estudio histopatológico revela inclusiones víricas nucleares con un ribete de células epiteliales en degeneración en el margen de la úlcera (fig. 14-8, B). Por el contrario, las úlceras por CMV son superficiales, y presentan inclusiones citoplásmicas y nucleares características en las células del endotelio capilar y estromales (fig. 14-8, C). Las tinciones inmunohistoquímicas con antígenos víricos se pueden emplear como herramienta diagnóstica complementaria.

Esofagitis por reflujo

El epitelio escamoso estratificado esofágico es resistente a las abrasiones ocasionadas por los alimentos, pero es sensible al ácido. Las glándulas submucosas del esófago proximal y distal contribuyen a la protección de la mucosa porque secretan mucina y bicarbonato. Un factor de más importancia es el tono constante del EEL, que impide el reflujo del contenido de ácido gástrico, el cual está sometido a una presión positiva. El reflujo de este contenido hacia la parte distal del esófago es la causa más frecuente de esofagitis y el diagnóstico digestivo emitido de forma ambulatoria con mayor frecuencia en EE. UU. El

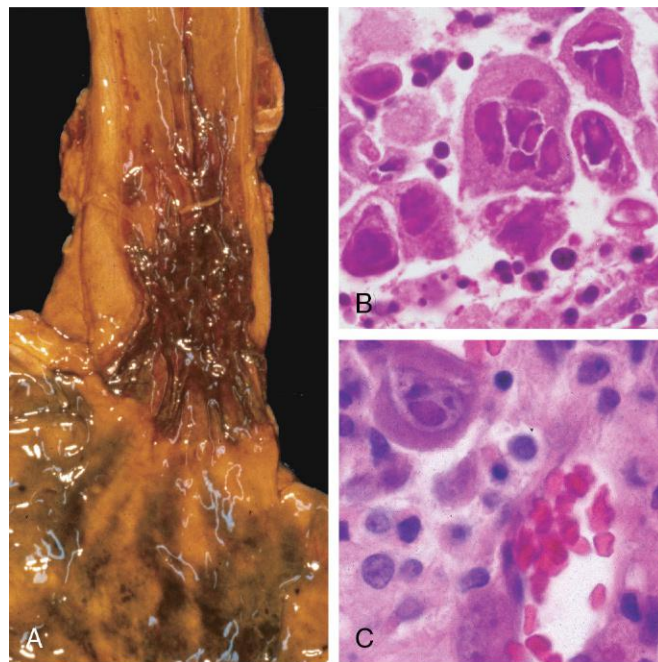


Figura 14-8 Esofagitis vírica. **A.** Muestra post mórtem con múltiples úlceras herpéticas en el esófago distal. **B.** Células escamosas multinucleadas que contienen inclusiones nucleares de virus del herpes. **C.** Células endoteliales infectadas por citomegalovirus con inclusiones nucleares y citoplásmicas.

proceso clínico que provoca se denomina *enfermedad por reflujo gastroesofágico* (ERGE).

PATOGENIA

El reflujo de jugo gástrico es clave para el desarrollo de las lesiones mucosas en la ERGE. En los casos graves, el reflujo de bilis desde el duodeno puede agravar las lesiones. Los trastornos que reducen el tono del EEL o aumentan la presión abdominal contribuyen a la ERGE y entre ellas se encuentran el consumo de alcohol o el tabaquismo, la obesidad, los fármacos depresores del sistema nervioso central, el embarazo, la hernia de hiato (descrita más adelante), el retraso del vaciamiento gástrico y el aumento del volumen gástrico. En muchos casos no se reconoce ninguna causa definitiva.

MORFOLOGÍA

La **hiperemia** simple, reconocida por el endoscopista como un enrojecimiento, puede ser la única alteración. En la ERGE leve, la histología de la mucosa suele ser normal. Cuando la enfermedad es más grave, aparecen **eosinófilos** en la mucosa escamosa, seguidos de neutrófilos, que suelen asociarse a una lesión más grave (fig. 14-9, A). Asimismo, es posible encontrar una **hiperplasia de la zona basal** que supere el 20% del espesor total del epitelio y alargamiento de las papilas de la lámina propia, que llegan a alcanzar el tercio superior del epitelio.

Características clínicas

La ERGE es más frecuente en los adultos mayores de 40 años, aunque también se describe en lactantes y niños. Los síntomas más habituales son pirosis, disfagia y, con menos frecuencia,

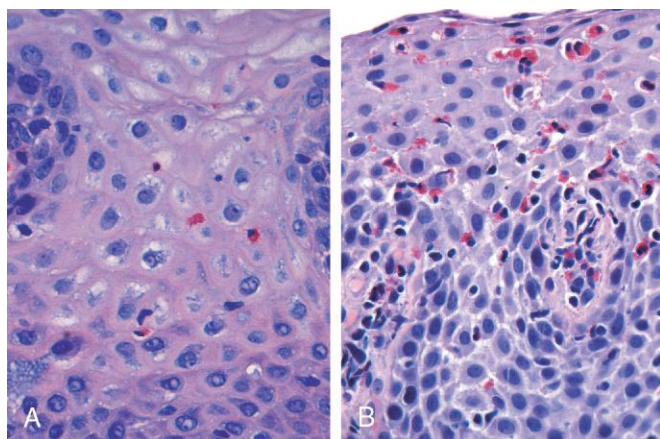


Figura 14-9 Esofagitis. **A.** Esofagitis por reflujo con aislados eosinófilos intraepiteliales. **B.** Esofagitis eosinófila con numerosos eosinófilos intraepiteliales.

marcada regurgitación de contenido gástrico con sabor amargo. En pocas ocasiones, la ERGE crónica aparece jalonada por crisis de dolor torácico agudo, que se pueden confundir con una cardiopatía. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones reduce la acidez gástrica y suele conseguir aliviar los síntomas. Aunque la gravedad de estos no guarda una relación estrecha con el grado de lesión histológica, esta suele aumentar al hacerlo la duración de la enfermedad. Entre las complicaciones de la esofagitis por reflujo se encuentran ulceraciones esofágicas, hematemesis, melenas, estenosis y esófago de Barrett.

La *hernia de hiato* se caracteriza por la separación de los pilares diafragmáticos y la protrusión del estómago hacia el tórax a través del agujero que aparece. Las hernias de hiato congénitas se reconocen en lactantes y niños, pero muchas se adquieren en fases posteriores de la vida. La hernia de hiato es asintomática en más del 90% de los casos de adulto. Por este motivo, los síntomas, que son similares a los de la ERGE, se suelen asociar a causas que producen insuficiencia del EEI.

Esofagitis eosinófila

La incidencia de esofagitis eosinófila está aumentando de forma muy importante. Entre los síntomas están la impactación de alimento, y la disfagia en los adultos y la intolerancia alimentaria o síntomas similares a la ERGE en los niños. La característica histológica más importante es la infiltración del epitelio por un gran número de eosinófilos, sobre todo superficialmente (fig. 14-9, B) y en localizaciones alejadas de la unión gastroesofágica. Su abundancia ayuda a distinguir la esofagitis eosinófila de la ERGE, la enfermedad de Crohn y otras causas de esofagitis. Algunas características clínicas, sobre todo el fracaso del tratamiento con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones y la ausencia de reflujo de ácido, son también típicas. La mayoría de los pacientes con esofagitis eosinófila no presentan atopía, y muchos padecen una dermatitis atópica, una rinitis alérgica, asma o una eosinofilia modesta periférica. Los tratamientos consisten en restricciones dietéticas para evitar la exposición a los alérgenos alimentarios, como los presentes en la leche de vaca o los derivados de la soja, así como en la administración de corticosteroides sistémicos o tópicos.

Esófago de Barrett

El *esófago de Barrett* es una complicación de la ERGE crónica, caracterizada por la presencia de *metaplasia intestinal en la mucosa*

escamosa esofágica. La incidencia de esófago de Barrett está aumentando; se estima que afecta hasta al 10% de los pacientes con una ERGE sintomática. La enfermedad afecta con más frecuencia a hombres blancos, y suele debutar entre los 40 y los 60 años de edad. La mayor preocupación ante este cuadro es que *aumenta el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de esófago*. Los estudios moleculares sugieren que el epitelio de Barrett puede parecerse más al adenocarcinoma que al epitelio esofágico normal, lo que es compatible con la consideración de este trastorno como un proceso premaligno. En concordancia con este dato, se produce *displasia epitelial*, que es una lesión preinvasiva, en el 0,2-1% de las personas con esófago de Barrett por año, y la incidencia aumenta con la duración de los síntomas y con la edad del paciente. Aunque la inmensa mayoría de los adenocarcinomas de esófago se asocian a esófago de Barrett, se debería recordar que la mayor parte de los sujetos que presentan esta entidad nunca desarrollarán un cáncer de esófago.

MORFOLOGÍA

En la endoscopia, el esófago de Barrett aparece a modo de lengüetas o parches de mucosa rojiza aterciopelada que se extienden hacia arriba desde la unión gastroesofágica. Esta mucosa metaplásica alterna con la mucosa escamosa pálida y lisa residual (esofágica) proximalmente y se continúa con la mucosa cilíndrica parda clara (gástrica) en la zona distal (fig. 14-10, A y B). Los endoscopios de alta resolución han aumentado la sensibilidad para la detección del esófago de Barrett.



Figura 14-10 Esófago de Barrett. **A.** Unión gastroesofágica normal. **B.** Esófago de Barrett. Obsérvense los pequeños islotes de mucosa escamosa más pálidos en el seno de la mucosa de Barrett. **C.** Aspecto histológico de la unión gastroesofágica en el esófago de Barrett. Obsérvense la transición entre la mucosa escamosa esofágica (izquierda) y la mucosa metaplásica en la que se reconocen células caliciformes (derecha).

Para poder establecer el diagnóstico de esófago de Barrett, la mayor parte de los autores exigen que, en la endoscopia, se evidencie la presencia de una mucosa anómala por encima de la unión gastroesofágica, así como la demostración histológica de una metaplasia gástrica o intestinal. Las **células caliciformes**, que contienen vacuolas de moco definidas que se tiñen azul pálido con hematoxilina-eosina (H-E) y determinan que el resto del citoplasma adopte la forma de un cáliz, definen la metaplasia intestinal y son una característica del esófago de Barrett (fig. 14-10, C). La displasia se clasifica en bajo o alto grado según criterios morfológicos. El carcinoma intramucoso se caracteriza por la invasión de la lámina propia por células neoplásicas epiteliales.

Características clínicas

Para poder establecer el diagnóstico de esófago de Barrett, es preciso realizar una endoscopia y una biopsia, en general motivadas por la presencia de síntomas de ERGE. Se discute cuál es la mejor opción terapéutica. Aunque muchos investigadores aceptan que es razonable solicitar una endoscopia periódica con toma de biopsias para detectar la displasia, existen dudas sobre la frecuencia de aparición de displasia y es posible que se resuelva de forma espontánea, lo que complica la toma de decisiones clínicas. Por el contrario, iniciar el tratamiento es necesario cuando existe un carcinoma intramucoso. Entre las opciones terapéuticas están la resección quirúrgica (*esofagectomía*) y nuevas modalidades, como la terapia fotodinámica, la ablación con láser y la mucosectomía endoscópica. La displasia de alto grado multifocal, que se asocia a un riesgo importante de progresión a un carcinoma intramucoso o infiltrante, puede tratarse igual que el carcinoma intramucoso.

TUMORES ESOFÁGICOS

Dos variantes morfológicas representan la mayor parte de los cánceres de esófago: el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. A escala mundial, es más frecuente el carcinoma epidermoide, pero en EE. UU. y en otros países occidentales está aumentando la incidencia de adenocarcinoma. Existen otros tumores menos frecuentes, que no se comentan aquí.

Adenocarcinoma

Típicamente, el adenocarcinoma de esófago aparece sobre un esófago de Barrett y una ERGE de larga evolución. El riesgo de adenocarcinoma es más alto en pacientes con una displasia demostrada y es aún mayor si existen tabaquismo, obesidad y antecedentes de radioterapia. Por el contrario, el riesgo de adenocarcinoma se reduce cuando se realiza una dieta rica en verduras y frutas frescas.

El adenocarcinoma esofágico se produce, sobre todo, en pacientes caucásicos y muestra una importante diferencia entre sexos, al ser siete veces más frecuente en hombres que en mujeres. Sin embargo, la incidencia varía hasta por un factor de 60 veces a escala mundial y la frecuencia es máxima en los países occidentales desarrollados, incluidos EE. UU., el Reino Unido, Canadá, Australia y Holanda, y mínima en Corea, Tailandia, Japón y Ecuador. En los países en los que el adenocarcinoma esofágico es más frecuente, la incidencia ha aumentado de forma importante desde 1970, con una rapidez muy superior a la observada en cualquier otro cáncer. En consecuencia, el adenocarcinoma esofágico, que representaba menos del 5% de

los cánceres de esófago antes de 1970, en la actualidad supone el 50% de todos los tumores de esta localización en EE. UU.

PATOGENIA

Los estudios moleculares sugieren que la progresión del esófago de Barrett a adenocarcinoma se produce en un período de tiempo prolongado, porque se adquieren de forma escalonada alteraciones genéticas y epigénicas. Este modelo está avalado por la observación de que los clones epiteliales identificados en la metaplasia de Barrett sin displasia persisten y acumulan mutaciones durante la progresión a displasia y carcinoma infiltrante. Es frecuente encontrar alteraciones cromosómicas y mutaciones de *TP53* en estadios precoces del adenocarcinoma esofágico. Se cree que alteraciones genéticas adicionales y la inflamación contribuyen a la progresión de la neoplasia.

MORFOLOGÍA

El adenocarcinoma esofágico suele localizarse en el tercio distal del esófago y puede infiltrar el cardias gástrico adyacente (fig. 14-11, A). Aunque las lesiones precoces pueden aparecer como placas planas o elevadas en una mucosa intacta, es posible que los tumores formen grandes masas exofíticas, provoquen una infiltración difusa, o se ulceren e infiltren en profundidad. Con frecuencia, en el examen microscópico, el esófago de Barrett se identifica adyacente al tumor. Los tumores producen mucina y forman glándulas (fig. 14-11, B).

Características clínicas

Aunque el adenocarcinoma esofágico se puede descubrir de forma incidental durante la valoración de una ERGE o el control de un esófago de Barrett, lo más frecuente es que ocasionen dolor o

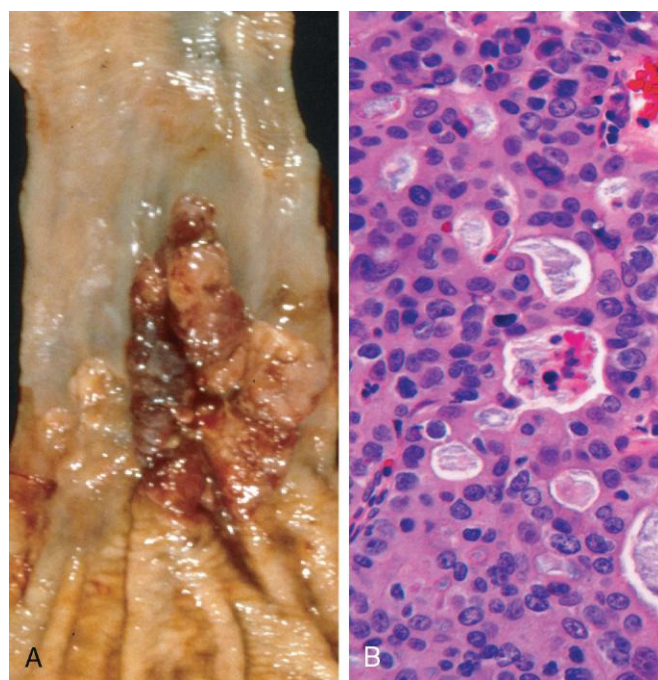


Figura 14-11 Adenocarcinoma esofágico. **A.** El adenocarcinoma suele ser distal y, como sucede en este caso, afecta, en general, al cardias gástrico. **B.** Adenocarcinoma esofágico con presencia de glándulas que crecen adosadas «espalda contra espalda».

dificultad para la deglución, pérdida de peso progresiva, dolor torácico o vómitos. Cuando aparecen síntomas, el tumor se ha extendido ya, en general, a los vasos linfáticos de la submucosa. Como consecuencia del estadio avanzado en que se suele encontrar en el momento en que se establece el diagnóstico, la supervivencia a los 5 años es inferior al 25%. Por el contrario, la supervivencia a los 5 años de los escasos pacientes con un adenocarcinoma limitado a la mucosa o submucosa se aproxima al 80%.

Carcinoma epidermoide

En EE. UU., el carcinoma epidermoide esofágico, típicamente, aparece en adultos mayores de 45 años y afecta cuatro veces más a los hombres que a las mujeres. Entre los factores de riesgo se encuentran el consumo de alcohol, el tabaquismo, la pobreza, las lesiones esofágicas por cáusticos, la acalasia, el síndrome de Plummer-Vinson, el consumo frecuente de bebidas muy calientes y los antecedentes de radioterapia mediastínica. Es casi seis veces más frecuente entre afroamericanos que en caucásicos, una sorprendente disparidad en el riesgo que no se puede justificar por diferencias en la frecuencia de consumo de alcohol o tabaco. La incidencia de carcinoma epidermoide esofágico puede variar más de 100 veces entre los países y dentro de ellos, y es más frecuente en las regiones rurales y poco desarrolladas. Los países con una incidencia máxima son Irán, China Central, Hong-Kong, Argentina, Brasil y Sudáfrica.

PATOGENIA

La mayor parte de los carcinomas epidermoides de esófago en Europa y EE. UU. se pueden atribuir, al menos de forma parcial, al consumo de alcohol y al tabaquismo, cuyos efectos son sinérgicos para aumentar el riesgo. Sin embargo, también es frecuente encontrar carcinomas epidermoides de esófago en algunas regiones en las que no se consume tabaco ni alcohol con frecuencia. Por eso, también se han planteado otros factores de riesgo posibles, como las deficiencias nutricionales, los hidrocarburos policíclicos, la nitrosaminas y otros compuestos mutágenos, como los que aparecen en los alimentos contaminados por hongos. La infección por VPH es otro factor implicado en el carcinoma epidermoide esofágico en las regiones de alto riesgo, pero no en las de bajo riesgo. La patogenia molecular del carcinoma epidermoide esofágico no se ha definido por completo.

MORFOLOGÍA

En contraste con la localización distal de la mayor parte de los adenocarcinomas, la mitad de los carcinomas epidermoides de esófago se localizan en el tercio medio del mismo (fig. 14-12, A). El carcinoma epidermoide comienza como una lesión *in situ* en forma de **displasia escamosa**. Las lesiones precoces aparecen como engrosamientos pequeños de color blanquecino-grisáceo a modo de placas. Estas lesiones crecen a lo largo de meses o años hasta generar masas tumorales que pueden ser polipoideas y protruir hacia la luz, hasta llegar a obstruirla. Otros tumores pueden estar ulcerados o provocar una infiltración difusa, y crecen dentro de la pared esofágica, donde provocan engrosamiento, rigidez y estenosis de la luz. Estos cánceres pueden infiltrar las estructuras circundantes, entre las que se encuentran el árbol respiratorio, con la consiguiente neumonía; la aorta, con una hemorragia extremadamente grave, o el mediastino y el pericardio.

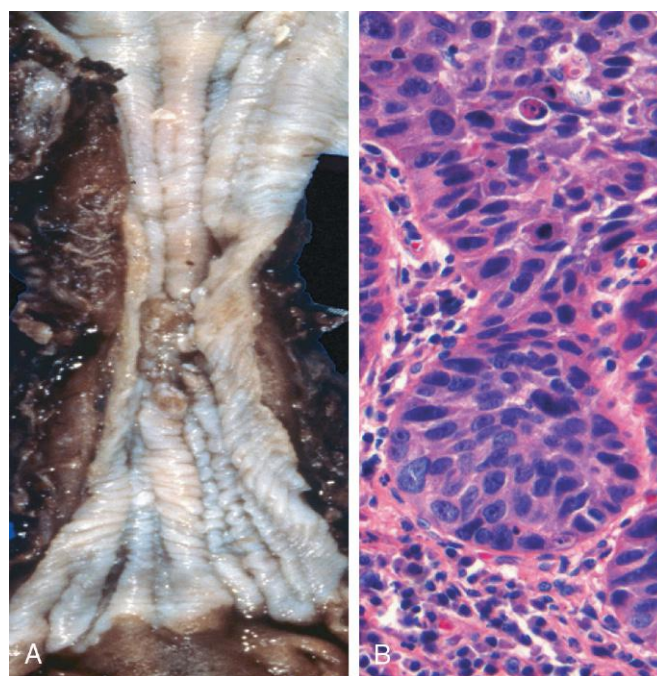


Figura 14-12 Carcinoma epidermoide esofágico. **A.** El carcinoma epidermoide suele afectar al tercio medio esofágico, donde suele provocar estenosis. **B.** Carcinoma epidermoide constituido por nidos de células malignas, que recuerdan parcialmente la organización estratificada del epitelio escamoso.

La mayor parte de los carcinomas epidermoides son de moderadamente a bien diferenciados (fig. 14-12, B). Otras variantes histológicas menos frecuentes son el carcinoma epidermoide de tipo verrugoso, el fusocelular y el epidermoide basaloide. Independientemente del tipo histológico, los tumores sintomáticos suelen tener un gran tamaño en el momento del diagnóstico y ya han infiltrado la pared esofágica. La rica red de linfáticos submucosos facilita la diseminación circunferencial y longitudinal, y pueden encontrarse nódulos intramurales de tumor a varios centímetros de la masa principal. La localización de las metástasis ganglionares varía en función de la localización del tumor: los cánceres originados en el tercio superior del esófago suelen afectar a los ganglios cervicales, mientras que los localizados en el tercio medio se diseminan a los ganglios mediastínicos, paratraqueales o traqueobronquiales, y los del tercio inferior lo hacen a los ganglios gástricos y celíacos.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del carcinoma epidermoide esofágico comienzan de forma insidiosa y son disfagia, odinofagia (dolor con la deglución) y obstrucción. Igual que sucede en otras formas de obstrucción esofágica, los pacientes se pueden adaptar de forma inconsciente a la progresiva obstrucción modificando la dieta de sólidos a líquidos. Se produce una pérdida extrema de peso, con debilitamiento tanto por las alteraciones de la nutrición como por los efectos del propio tumor. La hemorragia y la septicemia pueden ser secundarias a la ulceración del tumor. En ocasiones, los síntomas iniciales se deben a la aspiración del alimento a través de una fístula traqueoesofágica.

El aumento del uso del cribado selectivo mediante endoscopia ha posibilitado realizar una detección más precoz del

carcinoma epidermoide esofágico. Los plazos temporales son importantes, porque la supervivencia a los 5 años es del 75% en los pacientes con un carcinoma epidermoide superficial y mucho menor en los tumores más avanzados. Las metástasis ganglionares, que son frecuentes, se asocian a un mal pronóstico. La supervivencia a los 5 años sigue siendo de tan solo el 9%.

RESUMEN

Enfermedades del esófago

- La **obstrucción esofágica** puede ser consecuencia de alteraciones mecánicas o funcionales. Entre las primeras se encuentran defectos del desarrollo, estenosis por fibrosis y tumores.

- La **acalasia**, caracterizada por una relajación incompleta del EEI, un aumento del tono del mismo y aperistaltismo esofágico, es una forma frecuente de **obstrucción esofágica de tipo funcional**.
- La **esofagitis** puede ser secundaria a una lesión química o infecciosa de la mucosa. Las infecciones son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.
- La causa más frecuente de esofagitis es la **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**, que se debe distinguir de la **esofagitis eosinófila**.
- El **esófago de Barrett**, que puede aparecer en pacientes con una ERGE crónica, se asocia a un aumento del riesgo de adenocarcinoma de esófago.
- El **carcinoma epidermoide esofágico** se asocia a consumo de alcohol y tabaco, a pobreza, a una lesión esofágica por cáusticos, a acalasia, a tilosis y a síndrome de Plummer-Vinson.

ESTÓMAGO

Los trastornos gástricos son una causa frecuente de enfermedad clínica y las lesiones más habituales son las inflamatorias y neoplásicas. En EE. UU., los costes derivados de síntomas relacionados con el ácido gástrico suponen casi un tercio de todo el gasto sanitario en procesos digestivos. Además, a pesar de la reducción de la incidencia de cáncer gástrico en ciertas zonas, incluido EE. UU., este tumor sigue siendo una causa importante de muerte a escala mundial.

El estómago se divide en cuatro regiones anatómicas fundamentales: el cardias, el fondo, el cuerpo y el antro. El cardias está revestido, sobre todo, por **células foveolares** secretoras de mucina, que forman unas glándulas poco profundas. Las glándulas antrales son similares, pero contienen células endocrinas, como las **células G**, que producen gastrina para estimular la secreción luminal de ácido por las **células parietales** en el fondo y el cuerpo gástricos. Las glándulas bien desarrolladas del cuerpo y el fondo también contienen **células principales** que producen y secretan enzimas digestivas, como la pepsina.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL ESTÓMAGO

Gastritis aguda

La gastritis aguda es un proceso inflamatorio mucoso temporal que puede ser asintomático u ocasionar grados variables de dolor epigástrico, náuseas y vómitos. En los casos más graves, pueden aparecer erosiones mucosas, úlceras, hemorragias, hematemesis, melenas o, con menos frecuencia, sangrados masivos.

PATOGENIA

La luz gástrica es muy ácida y el pH se aproxima a 1, lo que supone una acidez un millón de veces superior a la de la sangre. Este entorno tan hostil contribuye a la digestión, pero también puede provocar lesiones en la mucosa. Se han desarrollado múltiples mecanismos para la protección de la mucosa gástrica (fig. 14-13). La mucina secretada por las **células foveolares** de superficie forma una delgada capa de moco, que impide el contacto directo entre las partículas de alimento grandes y el epitelio. La capa de moco también permite la formación de una capa de líquido «que

no se agita» por encima del epitelio, lo que protege la mucosa, y tiene un pH neutro como consecuencia de la secreción de ión bicarbonato por las células del epitelio de superficie. Por último, el rico aporte vascular de la mucosa gástrica aporta oxígeno, nutrientes y bicarbonato, al tiempo que elimina el ácido que puede haber difundido de forma retrógrada hacia la lámina propia. Se puede producir una gastritis crónica o aguda tras la alteración de cualquiera de estos mecanismos protectores. Por ejemplo, una reducción de la síntesis de mucina en ancianos se considera un factor que explica el aumento de la susceptibilidad a la gastritis. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden interferir en la citoprotección que, en condiciones normales, aportan las prostaglandinas o reducir la secreción de bicarbonato, factores ambos que aumentan la susceptibilidad de la mucosa gástrica ante las agresiones. La ingesta accidental o por intento suicida de sustancias químicas agresivas, sobre todo ácidos o bases, también provoca una lesión gástrica grave, principalmente por daño directo del epitelio y de las células estromales de la mucosa. Las lesiones celulares directas también han sido implicadas en las gastritis secundarias al consumo excesivo de alcohol y a la administración de AINE, radioterapia y quimioterapia.

MORFOLOGÍA

La gastritis aguda leve puede ser difícil de reconocer histológicamente, dado que solo se observa un edema moderado y congestión vascular leve en la lámina propia. El **epitelio de superficie está intacto**, aunque pueden reconocerse neutrófilos dispersos. La presencia de linfocitos o células plasmáticas en la lámina propia no es llamativa. Sin embargo, la de neutrófilos por encima de la membrana basal —en concreto en contacto directo con las células epiteliales— se considera patológica en todas las regiones del tubo digestivo y es indicativa de una **inflamación activa**. Cuando la lesión de la mucosa es más grave, se puede producir una **erosión** o pérdida del epitelio de superficie, con la consiguiente formación de infiltrados neutrófilos en la mucosa y exudados purulentos. Asimismo, puede aparecer también hemorragia, que se manifiesta como puntos oscuros en una mucosa hiperémica. La presencia simultánea de erosión y hemorragia se llama **gastritis erosiva hemorrágica aguda**.

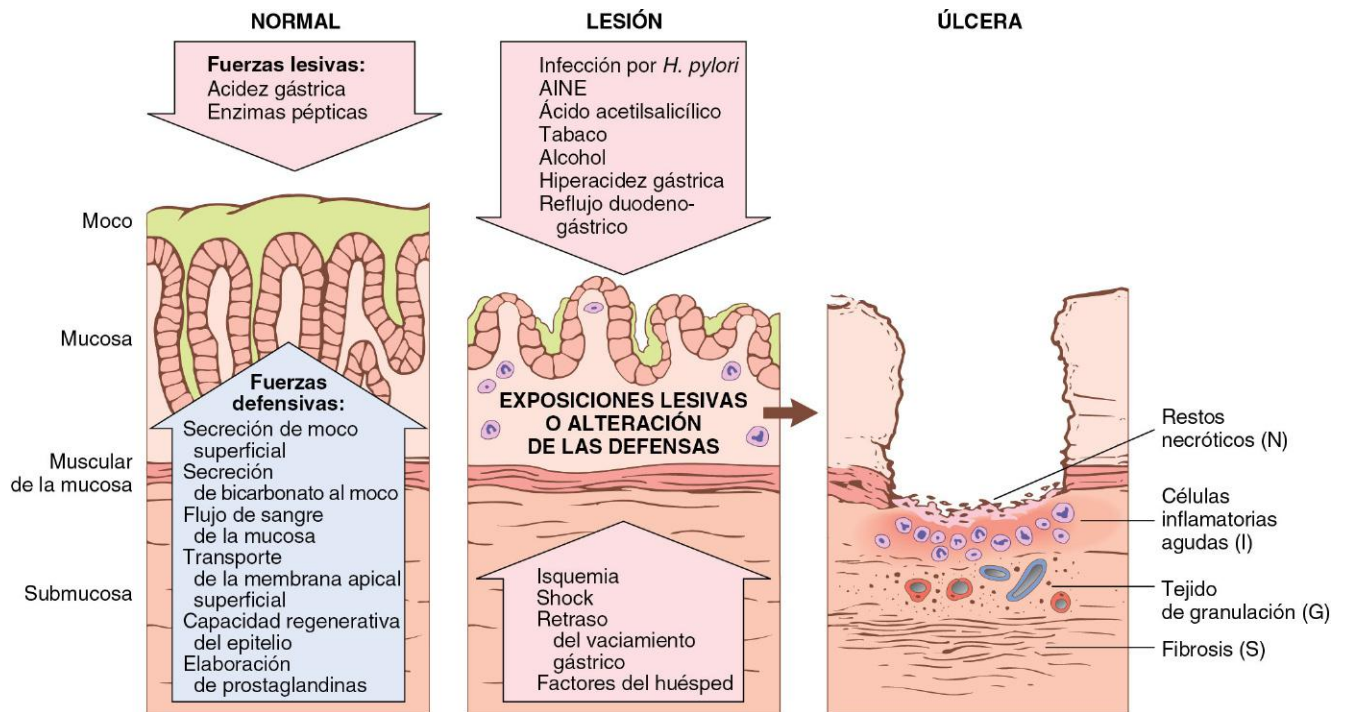


Figura 14-13 Mecanismos de la lesión y protección gástrica. En este diagrama se representa la progresión de las formas más leves de ulceración que pueden asociarse a gastritis aguda o crónica. Entre las úlceras se encuentran capas de restos necróticos (N), inflamación (I) y tejido de granulación (G); la cicatriz fibrótica (C), que se desarrolla con el tiempo, aparece solo en las lesiones crónicas. AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

Úlcera péptica aguda

Las lesiones pépticas agudas focales son una complicación bien conocida del tratamiento con AINE y también se asocian a estrés fisiológico intenso. Entre estas lesiones se encuentran

- *Úlceras de estrés*, que suelen afectar a pacientes en estado crítico por shock, septicemia o traumatismos graves
- *Úlceras de Curling*, que se localizan en el duodeno proximal y se asocian a traumatismos o quemaduras graves
- *Úlceras de Cushing*, que aparecen en el estómago, duodeno o esófago de pacientes con una enfermedad intracraneal; se asocian a una alta incidencia de perforación

PATOGENIA

La patogenia de las úlceras agudas es compleja y no se comprende por completo. Las úlceras secundarias a AINE se deben a irritación química directa y también a la inhibición de la ciclooxigenasa, que impide la síntesis de prostaglandinas. De este modo, se elimina el efecto protector de estas sustancias, que incluye un aumento de la secreción de bicarbonato y de la perfusión vascular. Se cree que las lesiones asociadas a patología intracraneal se producen por estimulación directa de los núcleos vagales, con la consiguiente hipersecreción de ácido gástrico. La acidosis sistémica, un hallazgo frecuente en los pacientes en estado crítico, puede contribuir también a la lesión mucosa por disminución del pH intracelular de las células mucosas. La hipoxia y la reducción del flujo sanguíneo secundaria a vasoconstricción esplácnica asociada a estrés también contribuyen a la patogenia de la úlcera aguda.

MORFOLOGÍA

Las lesiones descritas como úlceras gástricas agudas tienen una profundidad variable, que va desde erosiones superficiales, secundarias a daños epiteliales superficiales, hasta lesiones profundas, que atraviesan la mucosa. Las úlceras agudas son redondeadas y, típicamente, miden menos de 1 cm de diámetro. La base de la úlcera a menudo muestra una coloración de parda a negra por la presencia de eritrocitos extravasados y digeridos por el ácido, que, en algunos casos, se acompañan de inflamación transmural y serositis local. Aunque estas lesiones pueden aparecer de forma aislada, lo más habitual es que las úlceras duodenales o gástricas sean múltiples. Las úlceras agudas de estrés están bien delimitadas y la mucosa adyacente es básicamente normal, aunque puede encontrarse una sufusión de sangre en la mucosa y submucosa, así como cierto grado de reacción inflamatoria. En estas úlceras no se observan la cicatrización y el engrosamiento de los vasos, característicos de las úlceras pépticas crónicas. La curación con reepitelización completa se produce días o semanas después de eliminar los factores lesivos.

Características clínicas

Entre los síntomas de las úlceras gástricas destacan náuseas, vómitos y hematemesis con aspecto en posos de café. Ante una hemorragia asociada a erosiones o úlceras gástricas superficiales es posible que sea necesario realizar transfusiones en el 1-4% de estos pacientes. Pueden aparecer otras complicaciones, como una perforación. Los inhibidores de la bomba de protones o, de forma menos frecuente, los antagonistas del receptor H_2 de la histamina pueden reducir las repercusiones de las úlceras de estrés, aunque el pronóstico viene determinado, principalmente, por el trastorno de base.

Gastritis crónica

Los síntomas y signos asociados a la gastritis crónica se caracterizan por ser menos graves y más persistentes que los asociados a la forma aguda. Pueden aparecer náuseas y molestias abdominales altas, en ocasiones asociadas a vómitos, pero la hematemesis es rara. *La causa más frecuente de gastritis crónica es la infección por el bacilo Helicobacter pylori.* La *gastritis autoinmunitaria*, la causa más frecuente de *gastritis atrófica*, representa menos del 10% de los casos de gastritis crónica y es la forma más frecuente de esta entidad en los pacientes no infectados por *H. pylori*. Otras causas menos habituales son la radioterapia y el reflujo crónico de bilis.

Gastritis por Helicobacter pylori

El descubrimiento de la asociación entre *H. pylori* y la enfermedad ulcerosa péptica (EUP) ha revolucionado nuestra comprensión de la gastritis crónica. Estos bacilos curvos o espiralados se encuentran en las muestras de biopsia gástrica de casi todos los pacientes con úlceras duodenales y la mayor parte de los que tienen úlceras gástricas o gastritis crónica. La infección aguda por este germen no produce suficientes síntomas como para motivar la consulta al médico en la mayor parte de los casos y suele ser la gastritis crónica la que, en último término, mueve al paciente a solicitar tratamiento. Los gérmenes de *H. pylori* se encuentran en el 90% de los sujetos que presentan una gastritis crónica con afectación antral. Además, el aumento de la secreción de ácido asociado a gastritis por *H. pylori* puede causar una EUP con afectación del estómago o del duodeno. La infección por este germen aumenta también el riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Epidemiología

En EE. UU., la infección por *H. pylori* se asocia a la pobreza, al hacinamiento en domicilios, a bajo nivel educativo, a origen afroamericano o mexicano, a la residencia en áreas de escasa salubridad y a no haber nacido en EE. UU. La tasa de colonización supera el 70% en algunos grupos y oscila desde menos del 10% a más del 80% a escala mundial. En las regiones de elevada prevalencia, la infección se suele adquirir en la infancia y persiste durante décadas. Por este motivo, la incidencia de infección por este germen se correlaciona más con una salud y una higiene precarias durante la infancia de los individuos.

PATOGENIA

La infección por *H. pylori* se suele manifestar como una **gastritis principalmente antral con mucha producción de ácido, a pesar de existir hipogastrinemia**. El riesgo de sufrir una úlcera duodenal está aumentado en estos pacientes y en la mayoría de ellos la gastritis se limita al antro.

Los gérmenes de *H. pylori* se han adaptado al nicho ecológico generado por el moco gástrico. Aunque este germen puede invadir la mucosa gástrica, se ignora qué contribución tiene dicha invasión a la patogenia de la enfermedad. Cuatro rasgos determinan la virulencia de *H. pylori*:

- **Flagelos**, que permiten a las bacterias moverse en el moco viscoso
- **Ureasa**, que genera amoníaco a partir de la urea endógena, de forma que incrementa el pH gástrico local alrededor de los gérmenes y los protege del pH ácido gástrico
- **Adhesinas**, que aumentan la adherencia de las bacterias a las células foveolares superficiales

- **Toxinas**, como la que codifica el gen asociado a citotoxina A (*CagA*), que puede estar implicada en el desarrollo de úlceras o cáncer por mecanismos mal definidos

Todos estos factores permiten que *H. pylori* provoque un desequilibrio entre las defensas de la mucosa gastroduodenal y las fuerzas lesivas, que superan dichas defensas. Con el tiempo, la gastritis crónica antral por *H. pylori* puede evolucionar para ocasionar una **pangastritis**, lo que da lugar a una **gastritis atrófica multifocal**, con reducción de la secreción de ácido, metaplasia intestinal y aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico en un subgrupo de pacientes. Los mecanismos que explican esta progresión no están claros, pero las interacciones entre el sistema inmunitario del huésped y las bacterias parecen fundamentales.

MORFOLOGÍA

Las muestras de biopsia gástrica suelen evidenciar la presencia de *H. pylori* en las personas infectadas (fig. 14-14, A). El germen se concentra en el moco superficial que reviste las células epiteliales

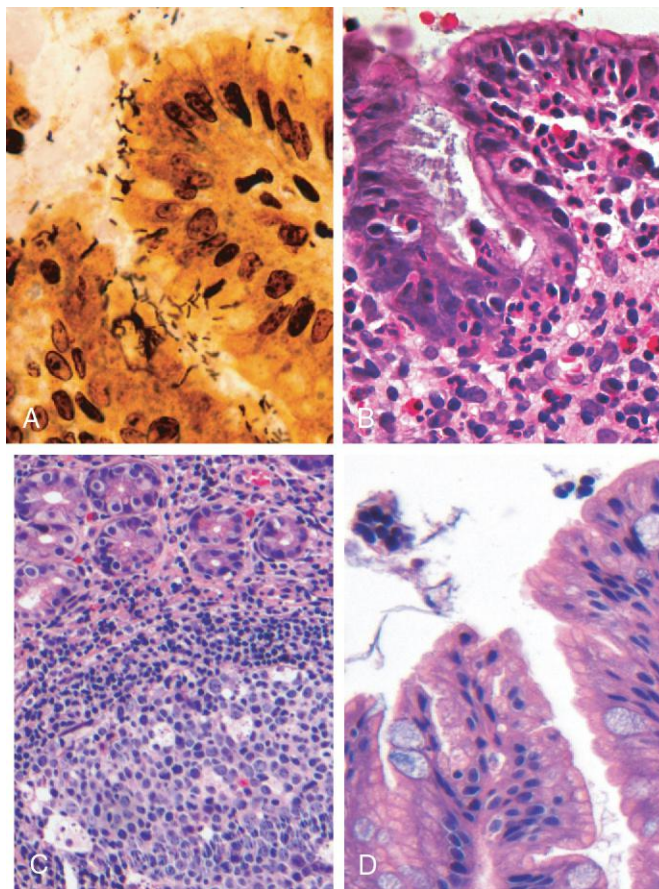


Figura 14-14 Gastritis crónica. **A.** Los bacilos de *Helicobacter pylori* de morfología espiral se reconocen mejor con esta tinción de plata de Warthin-Starry. Los gérmenes son abundantes en el moco de superficie. **B.** Los neutrófilos son llamativos en el interior del epitelio y en la lámina propia. **C.** Agregados linfoides con centros germinales y abundantes células plasmáticas subepiteliales en la lámina propia superficial, que son característicos de la gastritis por *H. pylori*. **D.** Se puede desarrollar una metaplasia intestinal, que se reconoce por la presencia de células caliciformes mezcladas con el epitelio foveolar gástrico y que es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico.

en las regiones superficial y del cuello. La reacción inflamatoria incluye una serie de neutrófilos en la lámina propia, incluidos algunos que atraviesan la membrana basal, se localizan en el interior del epitelio (fig. 14-14, B) y se acumulan en las luces de las fositas gástricas para generar abscesos crípticos. En la lámina propia superficial se observa un gran número de células plasmáticas, a menudo en cúmulos o sábanas, además de muchos linfocitos y macrófagos. Cuando el infiltrado inflamatorio es intenso, los pliegues gástricos pueden engrosarse y parecer lesiones infiltrantes. Es frecuente encontrar agregados linfoides, algunos con centros germinales (fig. 14-14, C), lo que representa una forma inducida de **tejido linfoide asociado a la mucosa** (MALT, del inglés *mucosa-associated lymphoid tissue*), con capacidad de transformación a un linfoma. Puede aparecer también **metaplasia intestinal**, caracterizada por la presencia de células caliciformes y células de absorción cilíndricas (fig. 14-14, D), y se asocia a un aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico. *H. pylori* muestra tropismo por el epitelio foveolar gástrico y, en general, no se identifica en los focos de metaplasia intestinal, en la mucosa secretora de ácido del cuerpo gástrico o en el epitelio duodenal. Por ello, la biopsia antral es la prueba de elección para valorar este tipo de gastritis por *Helicobacter*.

Características clínicas

Además de la identificación histológica del germen, se han desarrollado una serie de estudios diagnósticos, como una prueba serológica no invasiva que determina anticuerpos frente a *H. pylori*, el cribado en heces de la bacteria y la prueba del aliento para determinar las concentraciones de urea, que se basa en que la ureasa bacteriana genera amoníaco. Es posible analizar las muestras de biopsia gástrica con una prueba de ureasa rápida, cultivos bacterianos o reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para identificar el ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano. El tratamiento eficaz incluye una combinación de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes con gastritis por *H. pylori* suelen mejorar tras ser tratados, aunque pueden producirse recaídas si la erradicación es incompleta o por reinfección.

Gastritis autoinmunitaria

La gastritis autoinmunitaria representa menos del 10% de los casos de gastritis crónica. A diferencia de la asociada a *H. pylori*, la gastritis autoinmunitaria suele respetar el antro e induce *hipergastrinemia* (tabla 14-2). Este cuadro se caracteriza por

- Anticuerpos frente a las células parietales y el factor intrínseco, que se pueden detectar en suero y en las secreciones gástricas

- Reducción de las concentraciones de pepsinógeno I séricas
- Hiperplasia de las células endocrinas antrales
- Deficiencia de la vitamina B12
- Defectos en la secreción de ácido gástrico (*aclorhidria*)

PATOGENIA

La gastritis autoinmunitaria se asocia a una pérdida de las células parietales, secretoras de ácido y factor intrínseco. La deficiencia en la producción de ácido estimula la secreción de gastrina, lo que provoca hipergastrinemia e hiperplasia de las células G antrales productoras de gastrina. La ausencia de factor intrínseco impide la absorción ileal de vitamina B₁₂, lo que provoca deficiencia de la misma y anemia megaloblástica (**anemia perniciosa**); se produce una reducción de la concentración sérica de pepsinógeno I por la pérdida de las células principales. Aunque *H. pylori* puede dar lugar a hipoclorhidria, no se asocia a aclorhidria o anemia perniciosa, dado que las lesiones de las células parietales y principales no es tan grave como en la gastritis autoinmunitaria.

MORFOLOGÍA

La gastritis autoinmunitaria se caracteriza por una **lesión difusa de la mucosa oxíntica** (productora de ácido) en el cuerpo y el fondo gástricos. Es típica la ausencia de lesiones en el antro y el cardias y, si aparecen, serán leves. Con la **atrofia difusa**, la mucosa oxíntica corporal y fúndica estará muy adelgazada, y los pliegues se perderán. Pueden aparecer neutrófilos, aunque el infiltrado inflamatorio suele estar constituido por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas; a diferencia de lo que sucede en la **gastritis por *H. pylori***, la inflamación suele ser profunda y se centra en las glándulas gástricas. La **pérdida de células parietales y principales** puede ser extensa y puede aparecer **metaplasia intestinal**.

Características clínicas

Existen anticuerpos frente a las células parietales y el factor intrínseco en las fases precoces de la enfermedad, pero la anemia perniciosa solo se desarrolla en una minoría de pacientes. La edad mediana al diagnóstico son 60 años y se describe un ligero predominio en mujeres. A menudo, la gastritis autoinmunitaria se asocia a otros trastornos autoinmunitarios, pero no guarda relación con alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) específicos.

Tabla 14-2 Características de la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* y autoinmunitaria

Característica	Localización	
	Asociada a <i>H. pylori</i> : antro	Autoinmunitaria: cuerpo
Infiltrado inflamatorio	Neutrófilos, células plasmáticas subepiteliales	Linfocitos, macrófagos
Producción de ácido	De aumentada a ligeramente reducida	Reducida
Gastrina	De normal a reducida	Aumentada
Otras lesiones	Pólipos hiperplásicos/inflamatorios	Hiperplasia neuroendocrina
Serología	Anticuerpos contra <i>H. pylori</i>	Anticuerpos contra las células parietales (H ⁺ ,K ⁺ -ATPasa, factor intrínseco)
Secuelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma, linfoma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Asociaciones	Bajo nivel socioeconómico, pobreza, residencia en áreas rurales	Enfermedad autoinmunitaria; tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad de Graves

ATPasa, adenosina trifosfatasa.

Enfermedad ulcerosa péptica

La *enfermedad ulcerosa péptica* (EUP) se suele asociar a infección por *H. pylori* o a uso de AINE. En EE. UU., este último cuadro es ya la causa más frecuente de úlceras gástricas, porque está disminuyendo la incidencia de infección por *H. pylori* y aumentando la utilización de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en ancianos. La EUP puede aparecer en cualquier zona del tubo digestivo que esté expuesta a los jugos ácidos del estómago, pero es más frecuente en el antro gástrico y en la primera porción duodenal. La EUP puede afectar también al esófago, como consecuencia de la ERGE o de la secreción de ácido en una mucosa gástrica ectópica, y al intestino delgado, por heterotopia gástrica en un divertículo de Meckel.

Epidemiología

La EUP es frecuente y representa una causa habitual de consulta médica a escala mundial. En EE. UU., motiva el tratamiento de más de 3 millones de personas y genera 190.000 ingresos hospitalarios y 5.000 muertes cada año. El riesgo de desarrollar una úlcera a lo largo de la vida es aproximadamente del 10% en hombres y del 4% en mujeres.

PATOGENIA

La infección por *H. pylori* y el uso de AINE son las principales causas de EUP. **Los desequilibrios entre las defensas de la mucosa y las fuerzas lesivas que producen la gastritis crónica (v. fig. 14-13) son también responsables de la EUP.** Por tanto, la EUP suele aparecer en pacientes que presentan una gastritis crónica de base. Aunque más del 70% de los casos de EUP se asocian a una infección por *H. pylori*, solo el 5-10% de los pacientes infectados por este germen desarrollan úlceras. Es probable que algunos factores del huésped, además de las diferencias entre las cepas de *H. pylori*, determinen el comportamiento clínico.

La hiperacidez gástrica es clave en la patogenia de la EUP. La acidez que ocasiona la EUP puede deberse a una infección por *H. pylori*, a una hiperplasia de las células parietales, a una respuesta secretora excesiva o a alteraciones en la inhibición de los mecanismos estimuladores, como la liberación de gastrina. Por ejemplo, el **síndrome de Zollinger-Ellison**, caracterizado por múltiples úlceras pépticas en el estómago, en el duodeno e, incluso, en el yeyuno, se debe a la liberación incontrolada de gastrina por un tumor y la consiguiente producción masiva de ácido. Entre los cofactores implicados en el desarrollo de úlceras péptica se encuentran el consumo crónico de AINE, como se ha comentado ya; el tabaquismo, que altera el flujo de sangre y la capacidad de cicatrización de la mucosa, y el uso de altas dosis de corticosteroides, que suprimen la síntesis de prostaglandinas y alteran la cicatrización. Las úlceras pépticas son más frecuentes en personas con cirrosis alcohólica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo. En estos dos últimos procesos, la hipercalcemia estimula la producción de gastrina y aumenta la secreción de ácido. Por último, el estrés psicológico puede incrementar la producción de ácido gástrico y agravar la EUP.

MORFOLOGÍA

Las úlceras pépticas son cuatro veces más frecuentes en el duodeno proximal que en el estómago. Las duodenales suelen localizarse a unos pocos centímetros de la válvula pilórica y afectan a la pared anterior del duodeno. Las úlceras pépticas gástricas se encuentran, principalmente, cerca de la unión entre el cuerpo y el antro.

Las úlceras pépticas son solitarias en más del 80% de los pacientes. Las lesiones de un diámetro inferior a 0,3 cm suelen ser superficiales, mientras que las que superan los 0,6 cm son más profundas. La úlcera péptica clásica es un **defecto excavado de forma abrupta** redondeado a ovalado (fig. 14-15, A). La base de las úlceras pépticas es lisa y limpia como consecuencia de la digestión péptica del exudado, y el estudio histológico muestra un rico tejido de granulación vascular (fig. 14-15, B). La hemorragia persistente en la base de la úlcera puede ser origen de una hemorragia que suponga una amenaza para la vida. La **perforación** es una complicación que obliga a intervenir quirúrgicamente de urgencia.

Características clínicas

Las úlceras pépticas son lesiones crónicas recidivantes que afectan, principalmente, a adultos de edad media o a ancianos sin trastornos predisponentes claros, salvo la gastritis crónica. La mayor parte de estas úlceras pépticas se diagnostican porque el paciente refiere *ardor epigástrico* o *dolor sordo*, aunque un porcentaje no despreciable de sujetos consultan por complicaciones, como *anemia ferropénica*, *hemorragia franca* o *perforación*. El dolor aparece entre 1 y 3 h después de la comida durante el día,

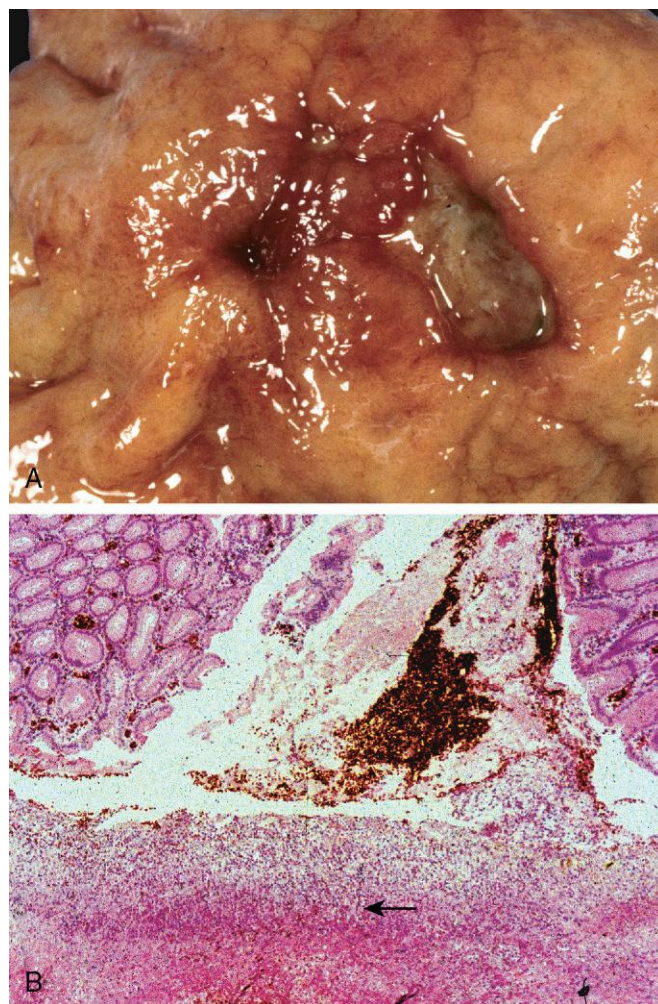


Figura 14-15 Perforación gástrica aguda en un paciente que presentaba aire libre por debajo del diafragma. **A.** Defecto mucoso con márgenes limpios. **B.** La base de la úlcera necrótica (flecha) está constituida por tejido de granulación.

empeora por las noches y se alivia por álcalis o al comer. Pueden aparecer náuseas, vómitos, flatulencia y eructos. La curación se produce con o sin tratamiento, pero la tendencia a desarrollar úlceras posteriores persiste.

Antes se empleaban diversas técnicas quirúrgicas para tratar la EUP, pero actualmente los tratamientos se orientan a la erradicación de *H. pylori* con antibióticos y la neutralización del ácido gástrico, en general con inhibidores de la bomba de protones. Estos esfuerzos han reducido mucho la necesidad de tratamiento quirúrgico, que se suele reservar para tratar las úlceras sangrantes o perforadas. La EUP causa mucha más morbilidad que mortalidad.

RESUMEN

Gastritis aguda y crónica

- El espectro de la *gastritis aguda* va desde una enfermedad asintomática a un dolor epigástrico leve, con náuseas y vómitos. Los factores causales pueden ser cualquier agente o enfermedad que altere la protección de la mucosa gástrica. La *gastritis aguda* puede evolucionar a una *úlcera gástrica aguda*.
- La causa más frecuente de *gastritis crónica* es la *infección por H. pylori*; la mayoría de los casos restantes se asocian a una *gastritis autoinmunitaria*.
- La *gastritis por H. pylori* típica afecta al antro y se asocia a un incremento de la producción gástrica de ácido. El MALT inducido puede transformarse en un linfoma.
- La *gastritis autoinmunitaria* provoca atrofia de las glándulas oxínticas del cuerpo gástrico, lo que se traduce en una reducción de la producción de ácido gástrico, con hiperplasia de las células G antrales, aclorhidria y deficiencia de vitamina B₁₂. Es típico encontrar anticuerpos frente a las células parietales y al factor intrínseco.
- Se desarrolla *metaplasia intestinal* en ambos tipos de *gastritis crónica* y es un factor de riesgo para el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico.
- La EUP se puede deber a una *gastritis crónica por H. pylori* y la consiguiente hiperclorhidria o al uso de AINE. Las úlceras pueden aparecer en el estómago o en el duodeno y, en general, cicatrizan cuando se suprime la producción de ácido gástrico o se erradica *H. pylori*, si aparece.

NEOPLASIAS GÁSTRICAS

Pólipos gástricos

Los *pólipos* son masas o nódulos que se proyectan por encima de la mucosa circundante y se describen hasta en el 5% de las endoscopias digestivas altas. Los *pólipos* pueden aparecer como consecuencia de la hiperplasia de células epiteliales o del estroma, por inflamación, ectopia o neoplasia. Aunque el estómago puede ser origen de muchos tipos de *pólipos* distintos, aquí solo se abordan los hiperplásicos e inflamatorios, los de glándulas fúndicas y los adenomas.

Pólipos hiperplásicos e inflamatorios

Aproximadamente el 75% de todos los *pólipos gástricos* son *inflamatorios* o *hiperplásicos*. Suelen afectar a personas de entre 50 y 60 años de edad, y aparecen en pacientes con antecedentes de *gastritis crónica*, que inicia la lesión y la hiperplasia reactiva que

provoca el crecimiento del *pólipo*. Cuando se asocian a *gastritis* por *H. pylori*, los *pólipos* pueden resolverse cuando se consigue erradicar la bacteria.

MORFOLOGÍA

En el estómago, los *pólipos inflamatorios* e *hiperplásicos* constituyen básicamente la misma entidad y la diferencia depende solo del grado de inflamación. Los *pólipos* con frecuencia son múltiples y tienen una morfología típicamente ovoidea, miden menos de 1 cm de diámetro y muestran una superficie lisa. El examen microscópico de estas lesiones muestra glándulas foveolares irregulares, con dilatación quística y alargadas. La lámina propia muestra edema y grados variables de inflamación aguda o crónica; pueden aparecer erosiones superficiales.

La frecuencia de **displasia**, que es una lesión precancerosa *in situ*, en los *pólipos inflamatorios* e *hiperplásicos* se correlaciona con su tamaño; se produce un aumento significativo del riesgo en los *pólipos* que superan 1,5 cm.

Pólipos de las glándulas fúndicas

Los *pólipos de las glándulas fúndicas* son esporádicos y también aparecen en personas con *poliposis adenomatosa familiar (FAP)*, pero no tienen potencial neoplásico. Sin embargo, se deben mencionar aquí, porque su incidencia ha aumentado mucho como consecuencia de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. Esto posiblemente se relacione con el aumento de la secreción de gastrina en respuesta a la reducción de la acidez gástrica y la hiperplasia glandular provocada por la gastrina. Los *pólipos de las glándulas fúndicas* pueden ser asintomáticos o asociarse a náuseas, vómitos o dolor epigástrico. Estos *pólipos* bien delimitados se localizan en el cuerpo y el fondo gástrico, suelen ser múltiples y están constituidos por glándulas irregulares quísticas revestidas por células parietales y principales aplanadas.

Adenoma gástrico

Los adenomas gástricos representan hasta el 10% de todos los *pólipos gástricos*. La incidencia aumenta con la edad y varía entre las distintas poblaciones en paralelo con la de adenocarcinoma gástrico. Los pacientes tienen entre 50 y 60 años, y los hombres se afectan tres veces más que las mujeres. Igual que sucede con otras formas de *displasia gástrica*, los adenomas aparecen casi siempre sobre un fondo de *gastritis crónica* con atrofia y *metaplasia intestinal*. El riesgo de desarrollo de adenocarcinoma sobre un adenoma gástrico se relaciona con el tamaño de la lesión y resulta especialmente alto en las lesiones que superan los 2 cm de diámetro. En general, puede aparecer un carcinoma hasta en el 30% de los adenomas gástricos.

MORFOLOGÍA

Los adenomas gástricos se suelen localizar en el antro y, típicamente, están constituidos por epitelio cilíndrico de tipo intestinal. Por definición, todos los adenomas digestivos tienen *displasia epitelial*, ya sea de grado bajo o alto. En ambos grados puede aparecer aumento de tamaño, alargamiento e hiperchromatismo de los núcleos de las células epiteliales, apiñamiento de las células epiteliales y pseudoestratificación. La *displasia* de alto grado se caracteriza por una atipia citológica más grave con estructura irregular, que incluye gemaciones glandulares y estructuras cribiformes con adosamiento de las glándulas.

Adenocarcinoma gástrico

El adenocarcinoma es el tumor maligno más frecuente del estómago y representa más del 90% de todos los cánceres gástricos. Los síntomas precoces recuerdan a la gastritis crónica y entre ellos están dispepsia, disfagia y náuseas. En consecuencia, en las regiones de baja incidencia, como EE. UU., el cáncer suele encontrarse en estadios evolucionados cuando se empiezan a realizar pruebas diagnósticas como consecuencia de la aparición de síntomas clínicos, como pérdida de peso, anorexia, alteraciones de los hábitos intestinales, anemia o hemorragia.

Epidemiología

La frecuencia de cáncer gástrico varía mucho según el área geográfica. La incidencia es hasta 20 veces superior en Japón, Chile, Costa Rica y Europa oriental en comparación con Norteamérica, el norte de Europa, África o el sudeste asiático. Los programas de cribado endoscópico masivos pueden tener éxito en regiones de alta incidencia, como Japón, donde el 35% de los casos que se detectan *de novo* son *carcinomas gástricos precoces*, es decir, tumores limitados a la mucosa y a la submucosa. Desgraciadamente, estos programas de cribado masivo no son rentables en zonas de menor incidencia, y en Norteamérica y el norte de Europa menos del 20% de los casos se detectan en estadios precoces.

El cáncer gástrico es más frecuente en las clases socioeconómicas bajas y en personas con *atrofia multifocal de la mucosa y metaplasia intestinal*. La EUP no aumenta el riesgo de cáncer gástrico, pero los pacientes sometidos a una *gastrectomía parcial* por EUP tienen un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar cáncer en el muñón gástrico residual como consecuencia de la hipoclorhidria, el reflujo biliar y la gastritis crónica.

En EE. UU., la incidencia de cáncer gástrico se redujo más del 85% durante el siglo XX. Se han descrito reducciones similares en otros muchos países occidentales, lo que confirma la importancia de los factores dietéticos y medioambientales. A pesar de esta reducción en la incidencia global de adenocarcinoma gástrico, la del *cáncer de cardias* está aumentando. Esta tendencia posiblemente guarde relación con el aumento de la frecuencia de esófago de Barrett y puede reflejar la mayor prevalencia de ERGE crónico y obesidad.

PATOGENIA

Los cánceres gástricos son heterogéneos genéticamente, pero comparten algunas alteraciones moleculares. A continuación, se plantean estas anomalías y, después, el papel de la inflamación crónica inducida por *H. pylori*, así como la relación entre un subgrupo de cánceres gástricos y la infección por virus de Epstein-Barr (VEB).

- **Mutaciones:** aunque la mayor parte de los cánceres gástricos no son hereditarios, las mutaciones identificadas en la variante familiar han aportado importantes conocimientos sobre los mecanismos de la carcinogénesis en los casos esporádicos. Las mutaciones en la línea germinal de *CDH1*, que codifica la E-cadherina, una proteína implicada en la adhesión entre las células epiteliales, se asocian a cánceres gástricos familiares, en general, de tipo difuso. Existen mutaciones de *CDH1* aproximadamente en el 50% de los tumores gástricos de tipo difuso, mientras que la expresión de la E-cadherina se encuentra reducida de forma drástica en el resto, con frecuencia por la metilación del promotor de *CDH1*. **Por tanto, la pérdida de la función de E-cadherina parece ser un paso clave en el desarrollo del cáncer gástrico difuso.**

A diferencia de *CDH1*, los pacientes con FAP, que tienen mutaciones en la línea germinal de los **genes de la poliposis adenomatosa del colon (APC)** tienen un riesgo

aumentado de desarrollar cáncer gástrico de tipo intestinal. Los cánceres gástricos de tipo intestinal esporádicos se asocian a varias alteraciones genéticas, entre ellas mutaciones adquiridas de la β -catenina, una proteína que se une tanto a la E-cadherina como a la proteína APC; inestabilidad de microsatélites, e hipermetilación de genes, como *TGF β RII*, *BAX*, *IGFRII* y *p16/INK4a*. Existen mutaciones de *TP53* en la mayor parte de los cánceres gástricos esporádicos de ambos tipos histológicos.

- ***H. pylori*:** la gastritis crónica, en general asociada a infección por *H. pylori*, determina el desarrollo y la progresión de los cánceres que pueden ser inducidos por distintas alteraciones genéticas (v. capítulo 5). Igual que sucede en otros muchos tipos de inflamación crónica, la gastritis crónica inducida por *H. pylori* se asocia a un aumento de la producción de proteínas proinflamatorias, como interleucina 1 β (IL-1 β) y factor de necrosis tumoral (TNF). Por eso no debe sorprender que los polimorfismos asociados a un aumento de la producción de estas citocinas incrementen el riesgo de presentar cáncer gástrico de tipo intestinal asociado a gastritis crónica en pacientes con una infección por *H. pylori* simultánea.
- **VEB:** aunque *H. pylori* se suele asociar a cáncer gástrico con mayor frecuencia, aproximadamente el 10% de estos adenocarcinomas gástricos se relacionan con una infección por VEB. Aunque todavía se tiene que definir el papel exacto de este virus en el desarrollo de los adenocarcinomas gástricos, es importante destacar que, con frecuencia, los episomas del VEB presentes en estos tumores son clonales, lo que sugiere que la infección se produjo antes que la transformación neoplásica. Además, las mutaciones de *TP53* son raras en los tumores gástricos positivos para el VEB, lo que es indicativo de que la patogenia molecular de estos cánceres es distinta de la asociada a otros adenocarcinomas gástricos. Morfológicamente, los tumores con presencia de VEB son más proximales y suelen adoptar una morfología difusa con importantes infiltrados linfocíticos.

MORFOLOGÍA

Los adenocarcinomas gástricos se clasifican en función de su localización dentro del estómago, además de por sus características macroscópicas e histológicas. La **clasificación de Lauren**, que divide a los cánceres gástricos en tipo **intestinal** y **difuso**, se correlaciona con distintos patrones de alteraciones moleculares, como se ha comentado antes. Los cánceres de tipo intestinal suelen ser voluminosos (fig. 14-16, A) y están constituidos por estructuras glandulares similares a los adenocarcinomas esofágicos o del colon. El adenocarcinoma de tipo intestinal suele formar un frente de crecimiento amplio expansivo y da lugar a una masa ulcerada o exofítica. Las células neoplásicas contienen, en general, mucina en vacuolas apicales y puede encontrarse abundante mucina en las luces glandulares.

Los cánceres gástricos de tipo difuso crecen de forma infiltrante (fig. 14-16, B) y están constituidos por células poco cohesivas, con grandes vacuolas de mucina que expanden el citoplasma y desplazan el núcleo hacia la periferia, dando lugar así a una morfología en **anillo de sello** (fig. 14-16, C). Estas células permean la mucosa y la pared gástrica de forma individual o en cúmulos pequeños. En el cáncer gástrico difuso puede ser difícil identificar una masa, pero estos tumores infiltrantes suelen provocar una reacción **desmoplásica**, que determina que la pared gástrica se endurezca y puede inducir un aplanamiento difuso de los pliegues gástricos con un aspecto parietal engrosado y rígido, que explica el aspecto en «bota de cuero» denominado **linitis plástica**.

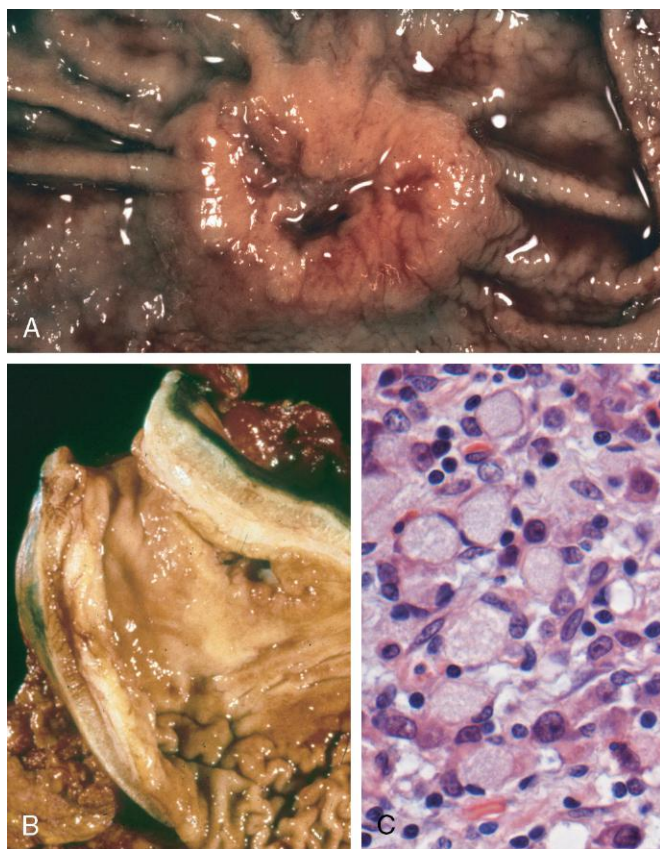


Figura 14-16 Adenocarcinoma gástrico. **A.** Adenocarcinoma de tipo intestinal, que ha generado una masa elevada de márgenes abultados y con una ulceración central. Compare esta imagen con la úlcera péptica de la figura 14-15. **B.** Linitis plástica. La pared gástrica está muy engrosada y se han perdido parcialmente los pliegues. **C.** Células en anillo de sello con grandes vacuolas de mucina citoplásmica y núcleos desplazados hacia la periferia con forma de semiluna.

Características clínicas

El cáncer gástrico de tipo intestinal predomina en las regiones de alto riesgo y aparece a partir de unas lesiones precursoras, incluidos la displasia plana y los adenomas. La edad media en el momento de presentación son 55 años y la relación hombre:mujer es de 2:1. Por el contrario, la incidencia de cáncer gástrico de tipo difuso es relativamente uniforme en los distintos países, no se han identificado lesiones precursoras y la enfermedad muestra una incidencia similar en ambos sexos. Es importante destacar que *la notable reducción de la incidencia de cáncer gástrico solo se ha producido en el de tipo intestinal*, que es el más estrechamente asociado a gastritis atrófica y metaplasia intestinal. En consecuencia, actualmente la incidencia de cánceres gástricos de tipo intestinal y difuso es similar en algunas regiones.

La profundidad de la infiltración y el grado de afectación ganglionar y las metástasis a distancia en el momento del diagnóstico siguen siendo los indicadores pronósticos más importantes en el cáncer gástrico. La invasión local del duodeno, del páncreas y del retroperitoneo también es característica. Cuando resulta posible, la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección del adenocarcinoma gástrico. La supervivencia a los 5 años tras la extirpación quirúrgica puede superar el 90% en el carcinoma gástrico precoz, incluso en presencia de metástasis ganglionares. Por el contrario, la supervivencia a los 5 años del cáncer gástrico avanzado sigue siendo inferior al 20%, en gran parte porque los regímenes de quimioterapia actuales tienen una eficacia mínima. Dado el avanzado estadio en el que se suelen descubrir la mayor

parte de estos cánceres gástricos en EE. UU., la supervivencia global a los 5 años es inferior al 30%.

Linfoma

Aunque los linfomas extraganglionares pueden originarse prácticamente en cualquier tejido, los más frecuentes son el tubo digestivo y, sobre todo, el estómago. En los receptores de trasplantes de órganos y de células madre hematopoyéticas alogénicas el intestino es el origen más habitual de los síndromes linfoproliferativos B positivos para el VEB. Casi el 5% de todos los tumores gástricos malignos son linfomas primarios, entre los cuales el más frecuente es el linfoma B de la zona marginal extraganglionar de comportamiento indolente. En el intestino, estos tumores se suelen llamar linfomas del *tejido linfoide asociado a las mucosas* (MALT) o MALTomas. Esta entidad y el segundo linfoma primario intestinal más frecuente en el intestino, que es el linfoma difuso de células grandes B, se describen en el capítulo 11.

Tumor carcinóide

Los tumores carcinoides se originan en los órganos neuroendocrinos (p. ej., porción endocrina del páncreas) y en los epitelios digestivos con diferenciación neuroendocrina (p. ej., células G). La mayor parte de ellos se encuentran en el tubo digestivo y más del 40% afectan al intestino delgado; las siguientes localizaciones por orden de frecuencia son el árbol traqueobronquial y los pulmones. Los carcinoides gástricos pueden asociarse a hiperplasia de células endocrinas, gastritis crónica atrófica y síndrome de Zollinger-Ellison. Estos tumores se llamaron «carcinoides» porque crecen más lentos que los carcinomas. La clasificación más actualizada de la OMS los describe como tumores neuroendocrinos de grado bajo o intermedio. El grado depende de la actividad mitótica y del porcentaje de células que se tiñen con Ki67 en el estudio inmunohistoquímico (un marcador de las mitosis). Sin embargo, es importante recordar que la localización dentro del tubo digestivo y el grado de infiltración local también son importantes indicadores de pronóstico (v. más adelante). Los tumores neuroendocrinos de alto grado, llamados *carcinomas neuroendocrinos*, suelen presentar necrosis y, en el tubo digestivo, son más frecuentes en el yeyuno.

MORFOLOGÍA

Los tumores carcinoides son masas intramurales o submucosas que dan origen a pequeñas lesiones polipoides (fig. 14-17, A). Tienen un aspecto amarillento o pardo e inducen una reacción desmoplásica intensa que puede ocasionar una torsión del intestino, con la consiguiente obstrucción del mismo. El estudio histológico de los tumores carcinoides muestra que están constituidos por islotes, trabéculas, hileras, glándulas o sábanas de células uniformes con escaso citoplasma granular eosinófilo y núcleos de redondeados a ovales de cromatina moteada (fig. 14-17, B).

Características clínicas

La incidencia máxima de los tumores carcinoides se ha registrado en la sexta década de la vida, pero pueden aparecer a cualquier edad. Los síntomas dependen de las hormonas elaboradas. Por ejemplo, el *síndrome carcinóide* se debe a las sustancias vasoactivas secretadas por el tumor que provocan enrojecimiento cutáneo, sudoración, broncoespasmo, dolor abdominal de tipo cólico, diarrea y fibrosis de las válvulas cardíacas del lado derecho. Cuando los tumores están limitados al intestino, las sustancias

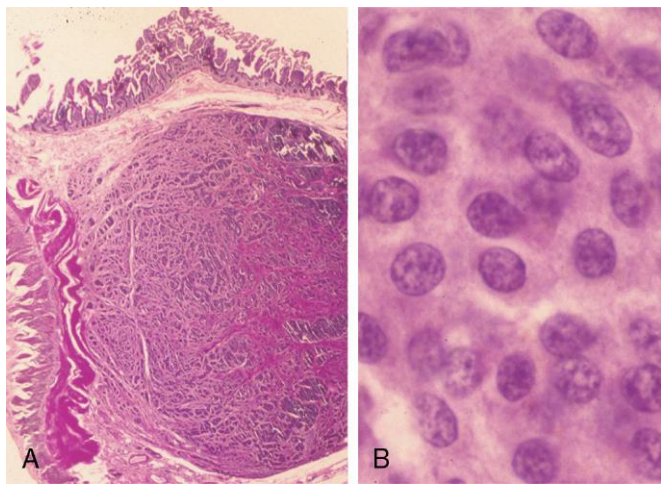


Figura 14-17 Tumor carcinóide digestivo (tumor neuroendocrino). **A.** Los tumores carcinoides suelen originar un nódulo submucoso constituido por células tumorales en el seno de un tejido fibroso denso. **B.** Imagen de gran aumento que muestra el aspecto inocuo en la citología, característico de los tumores carcinoides. La textura de la cromatina, con agregados finos y gruesos, suele adoptar un patrón llamado en «sal y pimienta». A pesar de este aspecto inocuo, los carcinoides pueden tener un comportamiento agresivo.

vasoactivas liberadas son metabolizadas a formas inactivas en el hígado mediante un efecto «de primer paso» similar al que se asocia a la administración de fármacos por vía oral. Por eso, el síndrome carcinóide aparece en menos del 10% de los pacientes y se asocia de forma importante a la enfermedad metastásica.

El factor pronóstico más importante de los tumores carcinoides digestivos es la localización:

- Los **tumores carcinoides de intestino anterior**, que afectan al estómago, al duodeno proximal al ligamento de Treitz y al esófago, no suelen producir metástasis y, en general, se curan mediante resección. Aunque son poco frecuentes, los tumores carcinoides productores de gastrina del duodeno, los *gastrinomas*, se asocian al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones.
- Los **tumores carcinoides del intestino medio** originados en el yeyuno y el íleon suelen ser múltiples y agresivos. En ellos, la mayor profundidad de infiltración local, el aumento del tamaño y la presencia de necrosis y mitosis se asocian a mal pronóstico.
- Los **tumores carcinoides del intestino posterior** originados en el apéndice y en el colon y el recto suelen descubrirse de forma incidental. Los apendiculares aparecen a cualquier edad y casi siempre son benignos. Los tumores carcinoides rectales suelen elaborar hormonas polipeptídicas, y pueden manifestarse con dolor abdominal y pérdida de peso; en ocasiones, provocan metástasis.

Tumor del estroma gastrointestinal

El estómago puede originar una amplia gama de tumores mesenquimatosos. Muchos reciben el nombre en función del tipo de célula al que más se parecen; por ejemplo, los tumores de músculo liso se llaman *leiomiomas* o *leiomiomasarcomas*; los de la vaina nerviosa, *schwannomas*, y los que recuerdan a los cuerpos glómicos en los lechos ungueales y otras localizaciones, *tumores glómicos*. Estos tumores son infrecuentes y no se comentan aquí. El **tumor del estroma gastrointestinal (GIST, del inglés gastrointestinal stromal tumor)** es el tumor mesenquimatoso más frecuente en el abdomen y más de la mitad de los casos se originan en el estómago.

Epidemiología

En general, los GIST son ligeramente más frecuentes en los hombres. La incidencia máxima de los GIST gástricos se produce a los 60 años y menos del 10% afectan a pacientes menores de 40 años.

PATOGENIA

Aproximadamente **el 75-80% de todos los GIST presentan mutaciones con ganancia de función oncógenas del gen que codifica la tirosina cinasa c-KIT**, que es el receptor para el factor de las células madre. Otro 8% de los GIST presentan mutaciones activadoras de una tirosina cinasa relacionada, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas A (PDGFRA); por tanto, prácticamente en todos los GIST se identifican mutaciones que activan tirosina cinasas. Sin embargo, cualquiera de estas mutaciones resulta suficiente para la carcinogénesis y casi nunca se encuentran juntas mutaciones de *c-KIT* y *PDGFRA* en el mismo tumor. Parece que los GIST se originan a partir de las células intersticiales de Cajal o de una célula precursora común a ellas, que expresan *c-KIT*, se localizan en la muscular propia y se comportan como células marcapasos responsables del peristaltismo del intestino.

MORFOLOGÍA

Los GIST gástricos primarios suelen formar una masa solitaria, bien delimitada y carnosa en la submucosa. Las metástasis pueden dar lugar a múltiples nódulos pequeños a la altura de la serosa o un número menor de nódulos hepáticos; es raro que estos tumores se diseminen fuera del abdomen. Los GIST pueden estar constituidos por **células fusiformes** alargadas delgadas o **células epitelioides** más rechonchas. El marcador diagnóstico más útil es *c-KIT*, lo que es compatible con la relación entre los GIST y las células intersticiales de Cajal. Este marcador se detecta con técnicas de inmunohistoquímica en el 95% de los tumores.

Características clínicas

Los síntomas de presentación de los GIST pueden guardar relación con el efecto de masa o con la ulceración de la mucosa. La resección quirúrgica completa es el tratamiento primario de los GIST gástricos localizados. El pronóstico se correlaciona con el tamaño tumoral, el índice mitótico y la localización, de forma que *los GIST gástricos son algo menos agresivos que los originados en el intestino delgado*. Son raras las recidivas o las metástasis de los GIST menores de 5 cm, pero estas son frecuentes cuando los tumores tienen mitosis y superan los 10 cm de diámetro. Los pacientes con enfermedad no resecable, recidivante o metastásica suelen responder al *imatinib*, un inhibidor de la actividad tirosina cinasa de *c-KIT* y *PDGFRA*, que también es eficaz para suprimir la actividad cinasa de *BCR-ABL* en la leucemia mieloide crónica (v. capítulo 11). Desgraciadamente, finalmente, los GIST se vuelven resistentes al *imatinib* y, actualmente, se están valorando otros inhibidores de cinasa para la enfermedad resistente al *imatinib*.

RESUMEN

Pólipos y tumores gástricos

- Los **pólipos inflamatorios e hiperplásicos gástricos** son lesiones reactivas asociadas a gastritis crónica. El riesgo de aparición de displasia aumenta al hacerlo el tamaño del pólipo.

- Los *adenomas gástricos* se desarrollan asociados a una gastritis crónica y se relacionan de forma especialmente importante con la metaplasia intestinal y la atrofia de la mucosa (glandular). Es frecuente que se origine un adenocarcinoma sobre un adenoma gástrico, por lo que se deben extirpar por completo y vigilarlos para descartar recidivas.
- La incidencia de adenocarcinoma gástrico varía mucho en función de la geografía y también es más frecuente en clases socioeconómicas bajas.
- Los adenocarcinomas gástricos se clasifican en función de la localización y del aspecto macroscópico e histológico. Los que tienen un patrón de tipo *intestinal* suelen formar tumores voluminosos y pueden ulcerarse, mientras que los constituidos por *células en anillo de sello* tienen un patrón de crecimiento infiltrante difuso, que puede engrosar la pared gástrica (*linitis plástica*) sin dar lugar a una masa definida.
- *H. pylori* es el agente etiológico más frecuente implicado en el adenocarcinoma gástrico, aunque se describen otras

asociaciones, como la gastritis crónica atrófica o la infección por VEB, lo que sugiere que existen distintas vías de transformación neoplásica operativas.

- Los *linfomas gástricos primarios* suelen originarse a partir de MALT, cuyo desarrollo es inducido por la gastritis crónica.
- Los *tumores carcinoides* pueden desarrollarse a partir del componente difuso del sistema endocrino y son más frecuentes en el tubo digestivo, sobre todo en el intestino delgado. El factor pronóstico aislado más importante es la localización, de forma que los tumores del intestino delgado suelen ser más agresivos, mientras que los apendiculares casi siempre son benignos.
- El *GIST* es el tumor mesenquimatoso abdominal más frecuente, suele originarse en el estómago y parece derivar de las células marcapasos benignas, que también llamadas células intersticiales de Cajal. La mayor parte de estos tumores presentan mutaciones activadoras de las tirosina cinasas c-KIT o PDGFRA y responden a inhibidores de cinasas.

INTESTINOS DELGADO Y GRUESO

El intestino delgado y el colon representan la mayor parte de la longitud del tubo digestivo y son las zonas origen de una amplia gama de enfermedades, muchas de las cuales afectan al transporte de nutrientes y agua. Las alteraciones de estos procesos pueden ocasionar malabsorción y diarrea. Los intestinos son también el principal lugar de interacción entre el sistema inmunitario y una amplia gama de antígenos presentes en los alimentos y los microbios intestinales. De hecho, el número de bacterias intestinales supera al de células eucariotas en el cuerpo humano en 10 veces. Por eso, no es sorprendente que el intestino delgado y el colon resulten afectados a menudo por procesos infecciosos e inflamatorios. Por último, el colon es el origen más frecuente de neoplasias digestivas en los países occidentales.

mente, sufren estreñimiento obstructivo. Los mayores riesgos para la vida son la enterocolitis, las alteraciones hidroelectrolíticas, la perforación y la peritonitis. La resección quirúrgica del segmento aganglionar con anastomosis entre el colon normal y el recto es eficaz, aunque pueden pasar años hasta que se normalice la función intestinal y los pacientes recuperen la continencia.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Aunque se puede obstruir cualquier zona del tubo digestivo, el intestino delgado es la más afectada porque su luz es relativamente estrecha. En conjunto, las *hernias*, las *adherencias intestinales*, la *invaginación* y los *vólvulos* representan aproximadamente el 80% de las obstrucciones mecánicas (fig. 14-18), mientras que los tumores y el infarto son responsables de la mayor parte de las demás. Entre las manifestaciones clínicas de la obstrucción intestinal se encuentran el dolor y la distensión abdominal, vómitos y estreñimiento. En general, en los casos de obstrucción mecánica o infarto grave es preciso intervenir quirúrgicamente.

Enfermedad de Hirschsprung

La *enfermedad de Hirschsprung* afecta aproximadamente a 1 de cada 5.000 nacidos vivos y se debe a un defecto congénito de la innervación del colon. Puede aparecer aislado o asociarse a otras alteraciones del desarrollo. Es más frecuente en hombres, pero suele ser más grave en mujeres. Los hermanos de los pacientes afectados tienen un riesgo aumentado de sufrir este trastorno.

Los pacientes típicos son neonatos que no consiguen eliminar el meconio en el período posnatal inmediato y que, posterior-

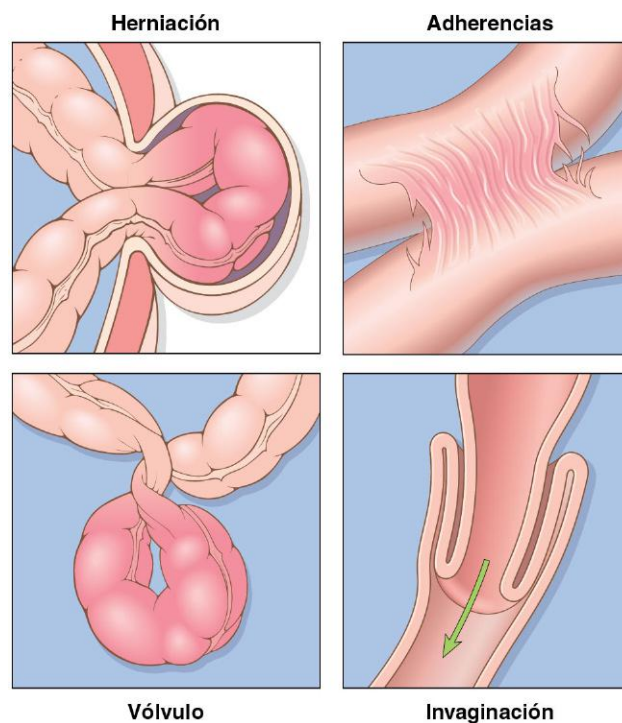


Figura 14-18 Obstrucción intestinal. Las cuatro causas mecánicas fundamentales de obstrucción intestinal son: 1) herniación de un segmento en la región umbilical o inguinal; 2) adherencias entre las asas intestinales; 3) vólvulo, y 4) invaginaciones.

PATOGENIA

El plexo neuronal entérico se desarrolla a partir de células de la cresta neural que migran hacia la pared intestinal durante la embriogenia. La enfermedad de Hirschsprung, también denominada **megacolon aganglionar congénito**, se produce cuando la migración normal de las células de la cresta neural desde el ciego al recto resulta alterada. Esto determina que en un segmento distal del intestino no haya plexo de Meissner en la submucosa ni de Auerbach o mientérico («aganglionosis»). No se producen contracciones peristálticas coordinadas y la frecuente obstrucción funcional induce una dilatación proximal al segmento afectado. Aunque se desconocen los mecanismos subyacentes a este trastorno en la migración de las células de la cresta neural, **las mutaciones con pérdida de función heterocigóticas del receptor tirosina cinasa RET explican la mayor parte de los casos familiares** y aproximadamente el 15% de los esporádicos. Sin embargo, se describen también mutaciones en otros genes, de los que solo se han identificado algunos y también influyen los genes modificadores o los factores medioambientales.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Hirschsprung siempre afecta al recto, pero la longitud del segmento afectado es variable. La mayor parte de los casos se limitan al recto y al sigma, pero los casos graves pueden implicar a todo el colon. La región aganglionar puede tener un aspecto macroscópico normal o contraído, mientras que el colon proximal que conserva una inervación normal puede sufrir una dilatación progresiva como consecuencia de la obstrucción distal (fig. 14-19). Para diagnosticar una enfermedad de Hirschsprung debe demostrarse la ausencia de células ganglionares en el segmento afectado.

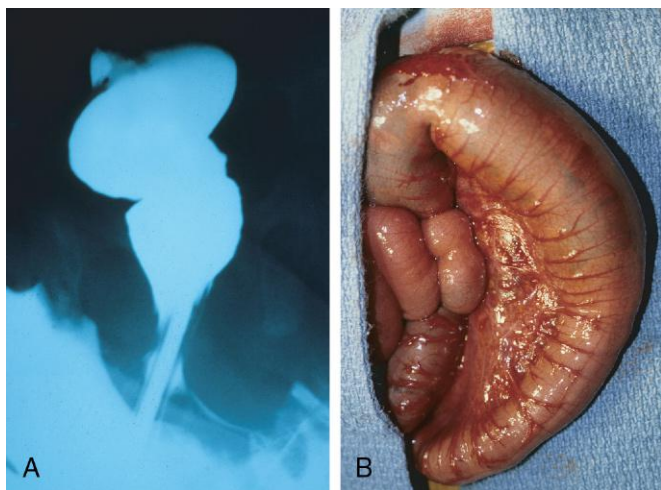


Figura 14-19 Enfermedad de Hirschsprung. **A.** Estudio mediante enema de bario preoperatorio, en el que se muestra una estenosis rectal (parte inferior de la imagen) y dilatación del sigma. En el recto no había células ganglionares, que sí existían en el colon sigmoide. **B.** Aspecto del colon sigmoide dilatado durante la cirugía.

(Por cortesía de la Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Hernia abdominal

Cualquier debilidad o defecto en la pared de la cavidad peritoneal puede provocar la protrusión de una bolsa de peritoneo revestida por serosa, denominada *saco herniario*. Las hernias adquiridas suelen ser anteriores, a través de los conductos inguinal o femoral o del ombligo o en las cicatrices quirúrgicas. Estas plantean problemas porque protruyen las vísceras (*hernia externa*). Esto sucede, sobre todo, en los casos de hernias inguinales, que suelen tener orificios estrechos y sacos grandes. La estructura que con más frecuencia se hernia son las asas de intestino delgado, aunque también se produce la protrusión de partes del peritoneo o del intestino grueso y cualquiera de ellas puede quedar atrapada. La presión sobre el cuello del saco puede alterar el drenaje venoso y ocasionar estasis y edema. Estos cambios aumentan el volumen del asa herniada, lo que determina un atrapamiento permanente o *incarceración* y, con el tiempo, también se produce compromiso arterial o venoso, o *estrangulamiento* con riesgo de infarto.

RESUMEN

Obstrucción intestinal

- La *enfermedad de Hirschsprung* es consecuencia de una alteración en la migración de las células de la cresta neural desde el ciego al recto. Determina una obstrucción funcional.
- Las *hernias abdominales* pueden ser producidas por cualquier debilidad o defecto en la pared de la cavidad peritoneal, como los conductos inguinal y femoral, el ombligo y las cicatrices quirúrgicas.

TRASTORNOS VASCULARES INTESTINALES

La mayor parte del tubo digestivo es irrigado por la arteria celíaca, y por las mesentéricas superior e inferior. Cuando se aproximan a la pared intestinal, estas últimas se expanden a modo de abanico para dar origen a las arcadas mesentéricas. Las interconexiones entre estas arcadas, además de las colaterales originadas en la circulación celíaca proximal y las ilíacas y pudendas distales, permiten que el intestino delgado y el colon toleren una pérdida lenta de la irrigación procedente de una arteria. Por el contrario, el compromiso agudo de cualquier vaso principal puede ocasionar el infarto de varios metros de intestino.

Isquemia intestinal

Las lesiones isquémicas de la pared intestinal van desde un *infarto mucoso*, que no sobrepasa la capa muscular de la mucosa, a un *infarto mural* de la mucosa y la submucosa para culminar en el *infarto transmural*, que afecta a todas las capas de la pared. Aunque los infartos mucosos o murales suelen ser secundarios a una *hipoperfusión* aguda o crónica, el transmural se relaciona, en general, con una obstrucción vascular aguda. Entre las causas más importantes de obstrucción arterial aguda se encuentran la *ateroesclerosis* grave (que suele ser llamativa en el origen de los vasos mesentéricos), el *aneurisma de aorta*, los *estadios de hipercoagulabilidad*, el uso de *anticonceptivos orales* y la *embolización a partir de vegetaciones*.

cardíacas o *ateroma aórtico*. Se puede encontrar una hipoperfusión intestinal también en el contexto de *insuficiencia cardíaca*, *shock*, *deshidratación* o cuando se emplean *fármacos vasoconstrictores*. Las *vasculitis* sistémicas, como la *panarteritis nudosa*, la *púrpura de Schönlein-Henoch* o la *granulomatosis de Wegener*, también pueden ocasionar lesiones en las arterias intestinales. Asimismo, la *trombosis* de las venas mesentéricas puede provocar una *isquemia*, aunque es poco frecuente. Otras causas son las *neoplasias infiltrantes*, la *cirrosis*, la *hipertensión portal*, los *traumatismos* o las *masas abdominales*, que comprimen el drenaje portal.

PATOGENIA

Las respuestas intestinales frente a la isquemia tienen lugar en dos fases. La lesión inicial por hipoxia aparece cuando se inicia el compromiso vascular y, aunque se producen algunos daños, las células epiteliales intestinales son relativamente resistentes ante una hipoxia temporal. La segunda fase, la lesión por reperfusión, comienza cuando se recupera el riego y se asocia al máximo daño. En los casos graves puede producirse una *insuficiencia multiorgánica*. Aunque los mecanismos subyacentes a la lesión por reperfusión se comprenden de forma incompleta, entre ellos destacan la producción de radicales libres, la infiltración por neutrófilos y la liberación de mediadores inflamatorios, como las proteínas del complemento o las citocinas (v. capítulo 10). **La gravedad del compromiso vascular, el período de tiempo durante el cual se desarrolla y los vasos afectados son las principales variables que determinan la gravedad de la isquemia intestinal.** Dos aspectos de la anatomía vascular intestinal contribuyen también a la distribución de las lesiones isquémicas:

- Los segmentos intestinales situados al final de la correspondiente irrigación arterial resultan especialmente susceptibles a la isquemia. Estas **zonas de penumbra** son el ángulo esplénico, en el que terminan las circulaciones de la arteria mesentérica superior e inferior y, en menor medida, el sigma y el recto, donde culminan las circulaciones mesentérica inferior, pudenda y de la arteria ilíaca. La hipotensión generalizada o la hipoxia pueden ocasionar lesiones localizadas, y se debe incluir la isquemia en el diagnóstico diferencial de las colitis focales en el ángulo esplénico y la zona del rectosigma.
- Los capilares intestinales circulan paralelos a las glándulas, desde las criptas a la superficie, antes de girar como una horquilla en la superficie para drenar en las vénulas poscapilares. Esto permite a la sangre oxigenada irrigar las criptas, pero determina que el epitelio de superficie sea susceptible a las lesiones isquémicas. Esta anatomía protege a las criptas, que contienen las células madre epiteliales necesarias para repoblar la superficie. Por este motivo, la atrofia de las células superficiales o incluso su necrosis con la consiguiente descamación, asociada a unas criptas normales o hiperproliferativas, es una característica morfológica de la isquemia intestinal.

MORFOLOGÍA

A pesar de la mayor susceptibilidad de las zonas de penumbra, el **infarto mucoso o mural** puede afectar a cualquier zona del tubo digestivo, desde el estómago al ano. La enfermedad suele tener una distribución focal y segmentaria, y la mucosa aparece hemorrágica y, con frecuencia, ulcerada. La pared del intestino está engrosada por el edema, que puede afectar a la mucosa o extenderse a la submucosa e, incluso, a la muscular propia. En las formas graves de la enfermedad, se pueden pro-

ducir cambios patológicos como una hemorragia extensa de la mucosa y submucosa con necrosis, pero, en general, no existe hemorragia serosa ni serositis. Las lesiones son más intensas en la trombosis arterial aguda y el **infarto transmural**. Se acumula moco sanguinolento o sangre en la luz. Se produce una necrosis coagulativa de la muscular propia en 1-4 días y puede asociarse a serositis purulenta y perforación.

En la **trombosis de la vena mesentérica** sigue existiendo flujo arterial durante un tiempo, lo que determina que la transición entre el intestino normal y el afectado sea menos abrupta. Sin embargo, la propagación del trombo puede inducir una afectación secundaria del lecho esplácnico, y la consecuencia final es una lesión similar a la de la obstrucción arterial aguda, porque las alteraciones del drenaje venoso acaban dificultando la entrada de la sangre arterial oxigenada.

El examen microscópico de un intestino isquémico muestra **atrofia o descamación del epitelio de superficie** (fig. 14-20, A). Por el contrario, las criptas pueden ser hiperproliferativas. Inicialmente no se reconocen infiltrados inflamatorios en la isquemia aguda, pero a las pocas horas de la reperfusión se reclutan neutrófilos. La isquemia crónica se asocia a cicatrices fibrosas de la lámina propia (fig. 14-20, B) y, con menos frecuencia, a la formación de estenosis. En las fases agudas de la isquemia, la sobreinfección bacteriana y la liberación de enterotoxinas puede determinar la formación de pseudomembranas, que pueden recordar a una colitis pseudomembranosa asociada a *Clostridium difficile* (descrita más adelante).

Características clínicas

La isquemia intestinal suele afectar a pacientes ancianos con una enfermedad cardíaca o vascular asociada. Típicamente, el infarto transmural agudo se manifiesta como un dolor abdominal súbito e intenso con hipersensibilidad, que, en ocasiones, se acompaña de vómitos, náuseas, diarrea sanguinolenta o heces con melena franca. Esta presentación puede progresar a shock y colapso vascular en horas como consecuencia de la pérdida de sangre. Los ruidos peristálticos se reducen o desaparecen y el espasmo muscular genera una rigidez en tabla de la pared abdominal. Dado que estos signos físicos se parecen a los observados en otras emergencias abdominales, como la apendicitis aguda, la úlcera perforada o la colecistitis aguda, el diagnóstico de infarto intestinal puede retrasarse o pasar desapercibido, con consecuencias extremadamente graves. Cuando se rompe la barrera mucosa,

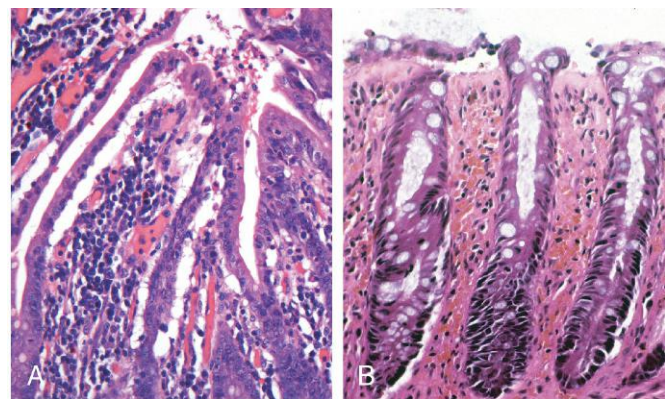


Figura 14-20 Isquemia. **A.** Epitelio de las vellosidades intestinales típicamente adelgazado y parcialmente desprendido en una isquemia yeyunal aguda. Obsérvense los núcleos hiper cromáticos de las células proliferativas de las criptas. **B.** Isquemia crónica del colon con atrofia del epitelio de superficie y fibrosis de la lámina propia.

las bacterias acceden a la circulación y se puede desarrollar una septicemia; la mortalidad puede superar el 50%.

La progresión global de la enteritis isquémica depende de la causa subyacente y de la gravedad de las lesiones:

- Los *infartos mucosos y murales* por sí solos pueden no ser mortales. Sin embargo, es posible que evolucionen a un infarto transmural más extenso si no se recupera el riego mediante la corrección de la causa o, en la enfermedad crónica, por el desarrollo de una circulación colateral adecuada.
- La *isquemia crónica* puede enmascarse como una EII con episodios de diarrea sanguinolenta entremezclados con períodos de cicatrización.
- La *infección por CMV* produce una enfermedad digestiva isquémica, dado que este virus tiene tropismo e infecta las células endoteliales. La infección por CMV puede ser una complicación del tratamiento inmunosupresor (v. capítulo 8).
- La *enterocolitis por radiación* se produce cuando se irradia el tubo digestivo. Además de las lesiones epiteliales, las vasculares inducidas por radioterapia pueden ser importantes y ocasionar cambios que recuerdan a una isquemia. Junto con la historia clínica, la existencia de «fibroblastos anómalos por radiación» en el estroma aporta datos importantes para la etiología. La enteritis aguda por radioterapia cursa con anorexia, dolores cólicos abdominales y una diarrea por malabsorción, mientras que la enteritis o colitis por radiación crónicas son más indolentes y pueden debutar como una colitis inflamatoria.
- La *enterocolitis necrosante* es un trastorno agudo del intestino delgado o grueso, que puede ocasionar una necrosis transmural. Es la emergencia digestiva adquirida más frecuente en neonatos, sobre todo en aquellos que nacen prematuramente o con bajo peso y suele debutar después de comenzar la alimentación oral (v. capítulo 6). Se considera que las lesiones isquémicas están implicadas en su patogenia.
- La *angiodisplasia* se caracteriza por unos vasos submucosos y mucosos malformados. Es más frecuente en el ciego o el colon derecho y suele debutar después de la sexta década de la vida. Aunque la prevalencia de angiodisplasia es inferior al 1% en la población adulta, es responsable del 20% de los episodios de hemorragia digestiva baja mayor; la hemorragia puede ser crónica e intermitente o aguda y masiva. Se desconoce la patogenia.

Hemorroides

Las *hemorroides* afectan aproximadamente al 5% de la población general. De forma sencilla, se puede decir que una hemorroide es una dilatación de los vasos colaterales anales y perianales que conectan los sistemas venosos cava y porta para aliviar el aumento de la presión venosa en el plexo hemorroidal. Por tanto, aunque las hemorroides son más frecuentes y menos graves que las varices esofágicas, la patogenia de ambas lesiones es similar. Entre los factores frecuentes que predisponen al desarrollo de hemorroides se encuentran el estreñimiento y el aumento necesario de la fuerza para la defecación que provocan un incremento de la presión intraabdominal y venosa; otros factores son el estasis venoso del embarazo y la hipertensión portal.

MORFOLOGÍA

Los vasos colaterales del plexo hemorroidal inferior se localizan por debajo de la línea anorrectal y se denominan **hemorroides externas**, mientras que las asociadas a una dilatación del plexo hemorroidal superior en el recto distal se llaman **hemorroides**

internas. El estudio histológico de las hemorroides muestra unos vasos submucosos dilatados de pared delgada, que protruyen por debajo de la mucosa anal o rectal. En la posición esperada son susceptibles de sufrir traumatismos y habitualmente se inflaman, se produce su trombosis y, con el tiempo, se recanalizan. Pueden sufrir ulceraciones superficiales.

Características clínicas

Las hemorroides suelen manifestarse como dolor y hemorragia rectal, sobre todo con presencia de sangre roja en el papel higiénico. Salvo en las embarazadas, las hemorroides no suelen afectar a personas menores de 30 años. Este trastorno puede aparecer como consecuencia de la hipertensión portal, en cuyo caso las implicaciones son ominosas. La hemorragia por hemorroides no suele ser una emergencia médica y entre las opciones terapéuticas están la escleroterapia, la ligadura con banda de goma y la coagulación con infrarrojos. En los casos graves se pueden extirpar quirúrgicamente en un proceso llamado *hemorroidectomía*.

RESUMEN

Trastornos vasculares del intestino

- La isquemia intestinal puede ser consecuencia de una *obstrucción arterial o venosa*.
- La *isquemia intestinal* asociada a hipoperfusión es más frecuente en el ángulo esplénico, el sigma y el recto; estas se consideran *zonas de penumbra* en las que terminan dos circulaciones arteriales.
- Las *vasculitis sistémicas* y las *enfermedades infecciosas* (p. ej., infección por CMV) pueden ocasionar vasculopatías, que no se limitan al tubo digestivo.
- La *angiodisplasia* es una causa frecuente de hemorragia digestiva baja grave en ancianos.
- Las *hemorroides* son vasos colaterales que se forman para resolver una hipertensión venosa.

PROCESOS QUE CURSAN CON DIARREA

Diarrea por malabsorción

La diarrea es un síntoma frecuente en muchas enfermedades intestinales, incluidas infecciones, inflamaciones, isquemia, malabsorción y deficiencia nutricional. En esta sección se analiza, principalmente, la *malabsorción*, que se suele manifestar como una *diarrea crónica* y se caracteriza por una absorción defectuosa de las grasas, las vitaminas hidrosolubles y liposolubles, las proteínas, los hidratos de carbono, los electrolitos y sales minerales, y el agua. Otros trastornos que cursan con diarrea de tipo *secretor* y *exudativo* (p. ej., cólera y EII, respectivamente) se describen en otras secciones.

La malabsorción crónica provoca pérdida de peso, anorexia, distensión abdominal, borborigmos y atrofia muscular. Uno de sus rasgos es la *esteatorrea*, que se caracteriza por unas heces con exceso de grasas, que son típicamente voluminosas, espumosas, amarillentas o de color pajizo y con aspecto graso. Los trastornos por malabsorción crónicos que más se observan en EE. UU. son la insuficiencia pancreática, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn. La enfermedad del injerto contra el

huésped intestinal es una causa importante de malabsorción y diarrea tras el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas. La enteropatía ambiental (antes llamada esprúe tropical) es importante en algunas comunidades de países en vías de desarrollo.

La *diarrea* se define como un aumento de la masa, frecuencia o fluidez de las heces, que suelen alcanzar volúmenes superiores a 200 ml al día. En los casos graves, el volumen fecal puede superar 14 l al día y, si no se realiza una reanimación con líquidos, provoca la muerte. La diarrea de pequeño volumen, pero con dolor y aspecto sanguinolento, se llama *disenteria*. La diarrea se divide en cuatro categorías fundamentales:

- La *diarrea secretora* se caracteriza por unas heces isotónicas y persistencia durante el ayuno.
- La *diarrea osmótica*, como la que se observa en la deficiencia de lactasa, se debe a las fuerzas osmóticas ejercidas por los solutos lumenales no absorbidos. El líquido diarreico tiene una concentración más de 50 mOsm superior a la plasmática y este cuadro cede con el ayuno.
- La *diarrea por malabsorción* provocada por una absorción de nutrientes inadecuada se asocia a esteatorrea y se alivia con el ayuno.
- La *diarrea exudativa* se debe a una enfermedad inflamatoria y se caracteriza por heces purulentas y sanguinolentas, que se mantienen durante el ayuno.

La malabsorción se debe a alteraciones en al menos una de las cuatro fases de la absorción de nutrientes: 1) *digestión intraluminal*, durante la cual las proteínas, los hidratos de carbono y las grasas se degradan hasta la forma absorbible; 2) *digestión terminal*, que consiste en la hidrólisis de los hidratos de carbono y los péptidos por las disacaridasas y peptidasas, respectivamente, en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado; 3) *transporte transepitelial*, que permite el transporte de nutrientes, líquidos y electrólitos a través del epitelio del intestino delgado con el consiguiente procesamiento de los mismos, y 4) *transporte linfático* de los lípidos absorbidos.

En muchas enfermedades por malabsorción, predomina un defecto de uno de estos procesos, pero, en general, contribuye más de uno (tabla 14-3). En consecuencia, los síndromes por malabsorción suelen parecerse más que distinguirse entre ellos. Los síntomas y signos son *diarrea* (por malabsorción de los

nutrientes y secreción intestinal excesiva), *flato*, *dolor abdominal* y *pérdida de peso*. Una absorción inadecuada de las vitaminas y los minerales puede provocar anemia y mucositis por la deficiencia de piridoxina, folato o vitamina B₁₂; hemorragia por deficiencia de vitamina K; osteopenia y tetania por la deficiencia de calcio, magnesio y vitamina D, o neuropatía por deficiencia de vitamina A o B₁₂. Asimismo, pueden aparecer diversos trastornos endocrinos o cutáneos.

Fibrosis quística

La fibrosis quística se analiza más detalladamente en otra parte de esta obra (v. capítulo 6). Aquí solo se aborda la malabsorción asociada a fibrosis quística. La ausencia del regulador de la conductancia transmembranosa epitelial de la fibrosis quística (CFTR) hace que los pacientes con este trastorno tengan defectos en la secreción de ion cloruro a nivel intestinal y ductal pancreático. Esta alteración interfiere en la secreción de bicarbonato, sodio y agua, con las consiguientes alteraciones en la hidratación luminal. Este fallo de la hidratación puede provocar íleo del meconio, que aparece hasta en el 10% de los recién nacidos con una fibrosis quística. En el páncreas se empiezan a formar concreciones intraductales dentro del útero, lo que provoca una obstrucción, con insuficiente autodigestión crónica del páncreas, lo que culmina en una *insuficiencia pancreática exocrina en más del 80% de los pacientes*. Esto provoca un fallo en la fase intraluminal de la absorción de los nutrientes, que se puede tratar de forma eficaz en la mayor parte de los casos mediante la administración de enzimas por vía oral.

Enfermedad celíaca

La *enfermedad celíaca*, también denominada *esprúe celíaco* o *enteropatía sensible al gluten*, es una enteropatía de mecanismo inmunitario que se activa por la ingesta de cereales con gluten, como trigo, cebada o centeno, por parte de personas con predisposición genética. En los países cuyas poblaciones están constituidas principalmente por caucásicos de origen europeo, la enfermedad celíaca es frecuente, con una prevalencia estimada del 0,5-1%. El tratamiento principal de la enfermedad celíaca consiste en una *dieta exenta de gluten*. A pesar de las dificultades que se plantean para seguir este tipo de dieta, consigue mejorar los síntomas en la mayor parte de los pacientes.

Tabla 14-3 Defectos en las enfermedades que cursan con malabsorción o diarrea

Enfermedad	Digestión intraluminal	Digestión terminal	Transporte transepitelial	Transporte linfático
Enfermedad celíaca		+	+	
Esprúe tropical		+	+	
Pancreatitis crónica	+			
Fibrosis quística	+			
Malabsorción primaria de ácidos biliares	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatía autoinmunitaria		+	+	
Deficiencia de disacaridasa		+		
Enfermedad de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenteritis vírica		+	+	
Gastroenteritis bacteriana		+	+	
Gastroenteritis parasitaria		+	+	
Enfermedad inflamatoria intestinal	+	+	+	

+ indica que el proceso es anómalo en la enfermedad indicada. Otros procesos no resultan afectados.

PATOGENIA

La enfermedad celíaca es una reacción inmunitaria intestinal frente al gluten, la proteína de depósito fundamental en los granos de trigo y otros similares. El gluten es digerido por las enzimas lumenales y del borde en cepillo para liberar aminoácidos y péptidos, entre los cuales está un péptido de 33 aminoácidos llamado gliadina, que es resistente a la degradación por las proteasas gástrica, pancreáticas y del intestino delgado (fig. 14-21). La desamidación de la gliadina es producida por la transglutaminasa tisular y, a continuación, puede interactuar con HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras de antígeno y presentarse a los linfocitos T CD4+. Estos linfocitos T elaboran citocinas, que posiblemente contribuyan a las lesiones tisulares y a las alteraciones histopatológicas características de la mucosa. A continuación, se produce una respuesta típica de los linfocitos B, que incluye la producción de unos anticuerpos antitransglutaminasa tisular, antigliadina desamidada y, quizá como consecuencia de epítomos con reactividad cruzada, antiendomio, que tienen utilidad diagnóstica (v. más adelante). Sin embargo, todavía se discute si estos anticuerpos contribuyen a la patogenia de la enfermedad celíaca o solo son marcadores. Además de los linfocitos CD4+, se produce una acumulación de linfocitos CD8+, que no son específicos para la gliadina. Estos linfocitos CD8+ juegan un papel complementario en la lesión tisular. Se cree que los péptidos de gliadina desamidada inducen la producción por las células epiteliales de citocina IL-15, que activa y determina la proliferación de linfocitos CD8+ intraepiteliales, que pueden expresar el receptor MIC-A NGK2D. Estos linfocitos se hacen citotóxicos y destruyen los enterocitos que, tras ser inducidos por distintos factores de estrés, expresan en la superficie MIC-A, una proteína parecida al HLA de clase I que es reconocido por NKG2D y, posiblemente, otras proteínas epiteliales. Las lesiones provocadas por estos mecanismos

inmunitarios pueden incrementar el desplazamiento de los péptidos de gliadina a través del epitelio, cuya desamidación es producida por la transglutaminasa tisular, lo que perpetúa el ciclo de la enfermedad.

Aunque casi todo el mundo ingiere cereales y se expone al gluten y a la gliadina, la mayor parte de las personas no desarrollan una enfermedad celíaca. Por tanto, son factores del huésped los que determinan si se desarrolla este trastorno. De ellos, parece que las proteínas HLA son fundamentales, dado que casi todos los pacientes celíacos son portadores de los alelos HLA-DQ2 o HLA-DQ8 de clase II. Sin embargo, el locus HLA explica menos de la mitad del componente genético de la enfermedad celíaca, y los demás factores genéticos que contribuyen no se han definido bien. Asimismo, se ha descrito la asociación entre la enfermedad celíaca y otros trastornos inmunitarios, como la diabetes de tipo I, la tiroiditis o el síndrome de Sjögren.

MORFOLOGÍA

Las muestras de biopsia de la segunda porción del duodeno o del yeyuno proximal, que están expuestas a la máxima concentración de gluten de la dieta, suelen ser diagnósticas en la enfermedad celíaca. La imagen histopatológica se caracteriza por un aumento del número de linfocitos T CD8+ intraepiteliales, con **linfocitosis intraepitelial, hiperplasia de las criptas y atrofia de las vellosidades** (fig. 14-22). Esta pérdida de superficie de la mucosa y del borde en cepillo posiblemente explique la malabsorción. Además, el aumento de la velocidad de recambio epitelial, que se traduce en un aumento de la actividad mitótica en las criptas, puede limitar la capacidad de los enterocitos absorptivos de diferenciarse por completo y contribuye, de este modo, a los defectos en

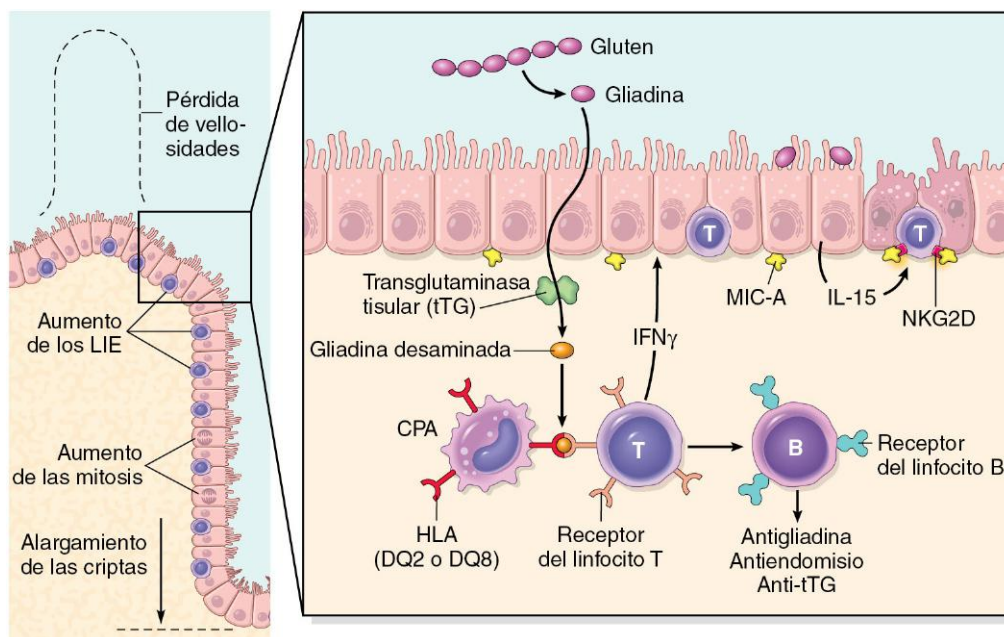


Figura 14-21 Imagen izquierda. Entre las alteraciones morfológicas que pueden aparecer en la enfermedad celíaca se encuentran la atrofia de las vellosidades intestinales, un aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) y proliferación epitelial con alargamiento de las criptas. Imagen derecha. Un modelo de la patogenia de la enfermedad celíaca. Obsérvese que tanto los mecanismos inmunitarios innatos como los adaptativos participan en las respuestas tisulares frente a la gliadina. CPA, célula presentadora de antígeno.

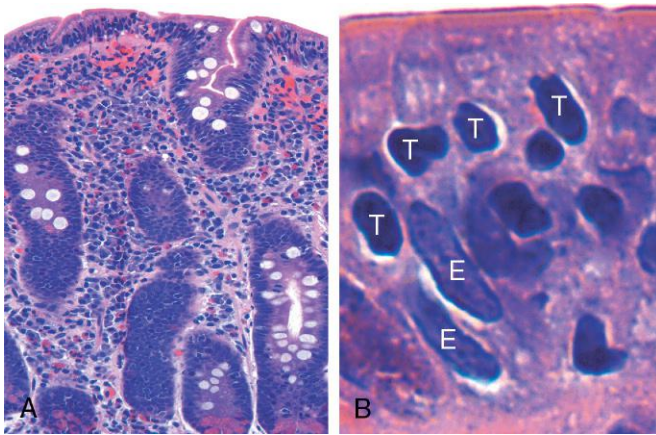


Figura 14-22 Enfermedad celíaca. **A.** Los casos avanzados de enfermedad celíaca muestran una pérdida completa o atrofia total de las vellosidades. Obsérvense los densos infiltrados de células plasmáticas en la lámina propia. **B.** Infiltración del epitelio de superficie por linfocitos T, que se pueden reconocer por sus núcleos teñidos densamente (marcados con T). Compárelos con los núcleos epiteliales alargados y que se tiñen pálidos (marcados con E).

la digestión terminal y en el transporte transepitelial. Otra característica de una enfermedad celíaca desarrollada por completo es un aumento del número de células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos, sobre todo en la parte superior de la lámina propia. Al hacerse más estudios de cribado selectivo serológico y detección precoz de los anticuerpos asociados a la enfermedad, actualmente se sabe que el aumento de los linfocitos intraepiteliales, sobre todo en las vellosidades, es un marcador de las formas leves de esta enfermedad. La linfocitosis intraepitelial y la atrofia de las vellosidades intestinales no son específicas de la enfermedad celíaca y pueden encontrarse en otros procesos, como las enteritis víricas. La combinación de hallazgos histológicos y serológicos es más específica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Características clínicas

En los adultos la enfermedad celíaca se suele manifestar entre los 30 y los 60 años. Sin embargo, muchos casos escapan de la atención clínica durante mucho tiempo porque tienen una presentación atípica. Algunos pacientes presentan una enfermedad celíaca *silente*, que se define como serología positiva con atrofia de las vellosidades intestinales, pero sin síntomas, o una enfermedad celíaca *latente*, que se caracteriza por una serología positiva sin la atrofia mencionada. La enfermedad celíaca del adulto sintomática suele cursar con anemia (por deficiencia de hierro o, en menos casos, de vitamina B₁₂ o folato), diarrea, flatulencia y fatiga.

La forma infantil de esta enfermedad, que afecta por igual a ambos sexos, puede debutar con *síntomas clásicos*, de forma característica entre los 6 y los 24 meses de edad (tras introducirse el gluten en la dieta) con irritabilidad, distensión abdominal, anorexia, diarrea, retraso del crecimiento, pérdida de peso o atrofia muscular. Los niños con *síntomas no clásicos* suelen debutar en edades más avanzadas con dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia o estreñimiento. Se describe una lesión cutánea bullosa pruriginosa típica hasta en el 10% de los pacientes, denominada *dermatitis herpetiforme*, y también existe un aumento de la incidencia de *gastritis y colitis linfocítica*.

En general, se realizan pruebas serológicas no invasivas antes de la biopsia. Las pruebas más sensibles son la presencia de

anticuerpos IgA frente a la transglutaminasa tisular o los anticuerpos IgA o IgG frente a la gliadina desamidada. Los anticuerpos antiendomiso son muy específicos pero menos sensibles que los demás. La ausencia de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es también útil porque tiene un alto valor predictivo negativo, pero la presencia de estos frecuentes alelos no resulta útil para confirmar el diagnóstico.

Los pacientes con una enfermedad celíaca muestran una frecuencia de malignidad superior a la normal. El cáncer que más habitualmente se relaciona con esta entidad es el *linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía*, un tumor agresivo de linfocitos T intraepiteliales. El *adenocarcinoma de intestino delgado* también es más frecuente en pacientes con enfermedad celíaca. Por eso, cuando se desarrollen síntomas como dolor abdominal, diarrea o pérdida de peso en sujetos que siguen una dieta exenta de gluten estricta, se debe sospechar un cáncer o *esprúe refractario* con pérdida de la respuesta a la dieta sin gluten. Sin embargo, es importante recordar que la causa más frecuente de recidiva de los síntomas es la falta de cumplimiento de la dieta y que la mayor parte de los pacientes celíacos responden bien a las restricciones dietéticas y fallecen por otros motivos.

Enteropatía medioambiental (tropical)

El término *enteropatía medioambiental* alude a un síndrome de retraso del crecimiento y alteración de la función intestinal frecuente en los países en vías de desarrollo, incluidas muchas áreas del África subsahariana, como Gambia; aborígenes de la parte norte de Australia, y algunos grupos de Suramérica o Asia, como los habitantes de las regiones empobrecidas de Brasil, Guatemala, la India y Paquistán. No se debe olvidar la importancia de la enteropatía medioambiental, antes conocida como *enteropatía tropical* o *esprúe tropical*, dado que se estima que afecta a más de 150 millones de niños en todo el mundo. Aunque la malnutrición debe contribuir a la patogenia de este proceso, que también se llama *enteropatía tropical*, no es posible revertirlo por completo mediante la administración de suplementos dietéticos o de minerales o vitaminas. La enteropatía medioambiental se relaciona de una forma muy estrecha con la presencia de brotes de diarrea repetidos durante los primeros 2-3 años de la vida. Muchos patógenos son endémicos en estas comunidades, pero no se ha relacionado ningún agente infeccioso aislado con estos episodios de diarrea. Las muestras de biopsia intestinal solo se han realizado en un pequeño número de casos y los hallazgos histológicos publicados recuerdan sobre todo a una enfermedad celíaca grave, más que a una enteritis infecciosa. Una hipótesis es que la diarrea recidivante da origen a un círculo vicioso de lesión mucosa, malnutrición, infección e inflamación. Sin embargo, esto no se ha confirmado, en parte, porque no existen unos criterios diagnósticos aceptados para esta entidad, dado que se ha definido, principalmente, por la valoración epidemiológica del crecimiento y el desarrollo cognitivo y físico.

Deficiencia de lactasa (disacaridasa)

Las disacaridasas (incluida la lactasa) se localizan en la membrana del borde en cepillo apical de las células epiteliales absortivas de la vellosidad. Dado que el defecto es bioquímico, las biopsias, en general, no muestran alteraciones. La deficiencia de lactasa puede ser de dos tipos:

- La *deficiencia congénita de lactasa* es un trastorno autosómico recesivo debido a una mutación del gen que codifica la lactasa. Esta enfermedad es infrecuente y cursa con diarrea explosiva, heces espumosas y acuosas, y distensión abdominal tras la ingesta de leche. Los síntomas desaparecen cuando se interrumpe la exposición a la leche o a los derivados lácteos, lo que retira la lactosa osmóticamente activa pero que no puede ser absorbida de la luz.

- La *deficiencia adquirida de lactasa* se debe a una regulación a la baja de la expresión del gen de la lactasa y resulta especialmente frecuente entre los nativos americanos, los afroamericanos y los chinos. Esta regulación a la baja de la lactasa tiene lugar en el intestino después de la infancia, quizá como reflejo de que, antes de que se iniciara la producción de leche en granjas animales, la lactasa no era considerada necesaria en la alimentación de los niños cuando dejaban de mamar. En ocasiones, la deficiencia de lactasa adquirida se produce tras una infección entérica vírica o bacteriana.

Abetalipoproteinemia

La *abetalipoproteinemia* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la incapacidad de secretar las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Aunque es infrecuente, se describe aquí porque es un ejemplo de defecto en el transporte transepitelial que induce malabsorción. Las mutaciones de la *proteína de transferencia de los triglicéridos de los microsomas* determinan que los enterocitos no puedan exportar las lipoproteínas ni los ácidos grasos libres. En consecuencia, se produce una acumulación de monoglicéridos y triglicéridos en las células epiteliales. Las vacuolas lipídicas son evidentes en las células epiteliales del intestino delgado cuando se analizan con microscopía óptica y se pueden reconocer mejor mediante técnicas de tinción especiales, como el aceite rojo O, sobre todo tras una comida grasa. La abetalipoproteinemia debuta en la lactancia y el cuadro clínico lo determinan el retraso del crecimiento, la diarrea y la esteatorrea. La incapacidad de absorber los ácidos grasos esenciales produce deficiencias de las vitaminas liposolubles, y los defectos en los lípidos de las membranas plasmáticas suele provocar unos eritrocitos acantocíticos (acantocitos) en los frotis de sangre periférica.

Síndrome del intestino irritable

El *síndrome del intestino irritable* (SII) se caracteriza por dolor abdominal crónico recidivante, con flatulencia y cambios de los hábitos intestinales, incluidos diarrea y estreñimiento. La patogenia está mal definida, pero en ella intervienen factores de estrés psicológico, dieta y alteraciones de la motilidad digestiva. A pesar de los verdaderos síntomas, la mayor parte de los pacientes con SII no tienen alteraciones macroscópicas o microscópicas. Por eso, el diagnóstico depende de los síntomas clínicos. Típicamente, el SII se manifiesta entre los 20 y los 40 años de edad, y se observa un importante predominio en mujeres. La variabilidad en los criterios diagnósticos dificulta la determinación de la incidencia, pero la *prevalencia publicada en los países desarrollados oscila típicamente entre el 5 y el 10%*. En los pacientes con diarrea, se debe descartar colitis microscópica, enfermedad celíaca, giardiasis, intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado, malabsorción de sales biliares, cáncer de colon y EII (aunque el SII es frecuente en los pacientes con EII). El pronóstico del SII se relaciona, principalmente, con la duración de los síntomas, de modo que cuanto más prolongados sean, menos probabilidad hay de que se produzca una mejoría.

Colitis microscópica

La *colitis microscópica* incluye dos entidades, la *colitis colágena* y la *colitis linfocítica*. Estas dos enfermedades idiopáticas se manifiestan con diarrea crónica acuosa sin sangre ni pérdida de peso. Habitualmente, en la radiología y la endoscopia no se identifican alteraciones. La colitis colágena, que afecta principalmente a mujeres de edad mediana o ancianas, se caracteriza por la presencia de una densa capa de colágeno subepitelial, con aumento del número de linfocitos intraepiteliales y un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia. Histológicamente, la colitis linfocítica es similar, aunque la capa de colágeno subepitelial tiene un grosor normal y el aumento de los linfocitos intraepiteliales puede ser

más importante, con frecuencia por encima de un linfocito T por cada cinco colonocitos. La colitis linfocítica se asocia a enfermedad celíaca y otros trastornos autoinmunitarios, como la tiroiditis, la artritis y la gastritis autoinmunitaria o linfocítica.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La enfermedad del injerto contra el huésped se produce tras el trasplante de células madres hematopoyéticas alogénicas. En la mayor parte de los casos, el intestino delgado y el colon resultan afectados. Aunque esta entidad es secundaria al ataque frente a los antígenos de las células epiteliales del receptor por los linfocitos T del donante, el infiltrado linfocítico de la lámina propia típicamente es escaso. La alteración histológica más frecuente es la apoptosis epitelial, sobre todo de las células de las criptas. La enfermedad del injerto contra el huésped intestinal suele cursar como una diarrea acuosa.

RESUMEN

Diarrea secundaria a malabsorción

- La diarrea puede ser caracterizada como *secretora, osmótica, por malabsorción o exudativa*.
- La malabsorción asociada a fibrosis quística es consecuencia de una *insuficiencia pancreática* (es decir, enzimas digestivas pancreáticas inadecuadas) y de *defectos en la degradación luminal* de los nutrientes.
- La *enfermedad celíaca* es una enteropatía de mecanismo inmunitario que se activa por la ingesta de cereales con gluten. La diarrea por malabsorción de la enfermedad celíaca se debe a la *reducción de la superficie del borde en cepillo* y, posiblemente, a una maduración deficiente de los enterocitos, como consecuencia de las lesiones epiteliales de mecanismo inmunitario.
- La *deficiencia de lactasa* provoca una *diarrea osmótica* por la incapacidad de degradar o absorber la lactosa.
- El *SII* se caracteriza por dolor abdominal crónico de repetición, con flatulencia y cambios de los hábitos intestinales. La patogenia está mal definida.
- Las dos formas de colitis microscópica, *colitis colágena* y *colitis linfocítica*, provocan una diarrea crónica acuosa. Los intestinos son normales macroscópicamente y las enfermedades se identifican por sus características histológicas típicas.

Enterocolitis infecciosa

La enterocolitis puede manifestarse con una amplia gama de signos y síntomas, entre los que se encuentran diarrea, dolor abdominal, urgencia, molestias perianales, incontinencia y hemorragia. Este problema global es responsable de más de 12.000 muertes diarias en niños de los países en vías de desarrollo y ocasiona la mitad de las muertes en niños menores de 5 años a escala mundial. Las infecciones bacterianas, como las asociadas a *Escherichia coli* enterotoxigénica, son responsables con frecuencia, aunque los patógenos más habituales dependen de la edad, del estado nutricional y del estado inmunitario del huésped, además de relacionarse con factores medioambientales (tabla 14-4). Por ejemplo, las epidemias de cólera son frecuentes en zonas con una sanidad precaria, como consecuencia de unas medidas de salud pública inadecuadas o como secuela de desastres naturales (p. ej., terremoto de Haití en 2010) o guerras. Las diarreas infecciosas pediátricas, que pueden producir una deshidratación grave con acidosis metabólica, se suelen deber a virus entéricos. La

Tabla 14-4 Características de las enterocolitis bacterianas

Tipo de infección	Geografía	Reservorio	Transmisión	Epidemiología	Lugares afectados del tubo digestivo	Síntomas	Complicaciones
Cólera	India, África	Mariscos	Fecal-oral, agua	Esporádica, endémica, epidérmica	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, alteraciones electrolíticas
Especies de <i>Campylobacter</i>	Países desarrollados	Pollos, ovejas, cerdos, ganado vacuno	Aves, leche, otros alimentos	Esporádico; niños, viajeros	Colon	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Artritis, síndrome de Guillain-Barré
Shigelosis	Países en vías de desarrollo	Ser humano	Fecal-oral, alimentos, agua	Niños	Colon izquierdo, íleon	Diarrea sanguinolenta	Artritis reactiva, síndrome hemolítico-urémico
Salmonelosis	A escala mundial	Aves, animales de granja, reptiles	Carne, aves, huevos, leche	Niños, ancianos	Colon e intestino delgado	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Septicemia
Fiebre entérica (tifoidea)	India, México, Filipinas	Ser humano	Fecal-oral, agua	Niños, adolescentes, viajeros	Intestino delgado	Diarrea sanguinolenta, fiebre	Infección crónica, estado de portador, encefalopatía, miocarditis
Especies de <i>Yersinia</i>	Norte y centro de Europa	Cerdos	Cerdo, leche, agua	Casos agrupados	Íleon, apéndice, colon derecho	Dolor abdominal, fiebre, diarrea	Autoinmunitaria; p. ej., artritis reactiva
<i>Escherichia coli</i>							
Enterotoxigénica (ECET)	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Alimentos, fecal-oral	Lactantes, adolescentes, viajeros	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, alteraciones electrolíticas
Enterohemorrágica (ECEH)	A escala mundial	Generalizado, incluido el ganado vacuno	Ternera, lácteos	Esporádicos y epidémicos	Colon	Diarrea sanguinolenta	Síndrome hemolítico-urémico
Enteroinvasor (ECEI)	Países en vías de desarrollo	Desconocido	Queso, otros alimentos, agua	Niños pequeños	Colon	Diarrea sanguinolenta	Desconocido
Enteroagregante (ECEA)	A escala mundial	Desconocido	Desconocido	Niños, adultos, viajeros	Colon	Diarrea no sanguinolenta, afebril	Mal definido
Colitis pseudomembranosa (<i>C. difficile</i>)	A escala mundial	Ser humano, hospitales	Los antibióticos permiten que aparezca	Inmunodeprimidos, antibioterapia	Colon	Diarrea acuosa, fiebre	Recidiva, megacolon tóxico
Enfermedad de Whipple	Rural > urbano	Desconocido	Desconocido	Infrecuente	Intestino delgado	Malabsorción	Artritis, enfermedad del SNC
Infección por micobacterias	A escala mundial	Desconocido	Desconocido	Inmunodeprimidos	Intestino delgado	Malabsorción, diarrea, fiebre	Neumonía, infección de otras localizaciones

SNC, sistema nervioso central.

tabla 14-4 resume la epidemiología y las características clínicas de la enterocolitis bacteriana y, a continuación, se describen algunas enterocolitis bacterianas, víricas y parasitarias representativas.

Cólera

Los gérmenes *Vibrio cholerae* son bacterias gramnegativas con forma de coma y producen el cólera, una enfermedad que ha sido endémica en el valle del Ganges de la India y Bangladesh durante toda la historia conocida. Este germen se transmite, principalmente, por beber agua contaminada. Sin embargo, también puede encontrarse en los alimentos y es responsable de algunos casos poco frecuentes de enfermedad asociada a marisco. Se observa una marcada variabilidad estacional en la mayor parte de los climas, debido al rápido crecimiento de las bacterias de tipo *Vibrio* con las temperaturas cálidas; los únicos reservorios animales son el marisco y el plancton. Son relativamente pocos los serotipos de *V. cholerae* patógenos, pero otras especies de *Vibrio* también pueden provocar la enfermedad.

PATOGENIA

A pesar de la diarrea grave, los gérmenes *Vibrio* no son invasivos y se quedan en la luz intestinal. Las proteínas de los flagelos, que participan en la motilidad y la inserción, son necesarias para que la colonización bacteriana sea eficiente, y también es importante la implicación de una metaloproteína secretada con actividad hemaglutinina para que la bacteria se suelte y pueda ser eliminada a través de las heces. Sin embargo, la responsable de la enfermedad es la **enterotoxina preformada**, la toxina colérica. Esta, constituida por cinco subunidades B que dirigen la endocitosis y una sola subunidad activa A, se lleva al retículo endoplásmico mediante **transporte retrógrado**. Un fragmento de la subunidad A es transportado de la luz del retículo endoplásmico al citosol, donde interacciona con los factores de ribosilación del difosfato de adenosina (ADP) citosólica para ribosilar y activar la proteína G de tipo G_{sa} . Esta estimula la adenilato ciclasa, y consiguiente el incremento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular abre el regulador de la conductancia transmembranosa epitelial de la fibrosis quística (CFTR), que libera iones cloruro hacia la luz. También se reduce la absorción de sodio y bicarbonato. La acumulación de estos iones genera un gradiente osmótico, que atrae el agua hacia la luz y provoca una **diarrea secretora** masiva. Es importante recordar que la biopsia mucosa muestra solo unas alteraciones morfológicas mínimas.

Características clínicas

La mayor parte de las personas expuestas están asintomáticas o tienen una diarrea leve. Los pacientes graves presentan una diarrea acuosa de inicio súbito con vómitos tras un período de incubación de 1-5 días. La velocidad de producción de heces diarreicas puede alcanzar 1 l por hora, lo que se traduce en deshidratación, hipotensión, alteraciones electrolíticas, calambres musculares, anuria, shock, pérdida del conocimiento y muerte. La mayor parte de las muertes ocurren durante las primeras 24 h desde la presentación. Aunque la mortalidad del cólera grave alcanza el 50-70% sin tratamiento, la reposición de líquido puede salvar a más del 99% de los pacientes.

Enterocolitis por *Campylobacter*

Campylobacter jejuni es el patógeno bacteriano entérico más frecuente en los países desarrollados y es una causa importante de diarrea del viajero. La mayor parte de las infecciones se asocian a ingesta de pollo mal cocinado, pero también pueden producirse brotes por el consumo de leche no pasteurizada o agua contaminada.

PATOGENIA

La patogenia de la infección por *Campylobacter* sigue estando mal definida, pero a ella contribuyen cuatro propiedades principales de virulencia: motilidad, adherencia, producción de toxinas e invasión. Los flagelos permiten que *Campylobacter* se mueva. Esto facilita la adherencia y la colonización, que también son necesarias para que se produzca la invasión mucosa. Algunas cepas de *C. jejuni* elaboran también citotoxinas, que provocan lesiones epiteliales, y una enterotoxina similar a la toxina del cólera. La **disentería** se suele asociar a invasión y solo se produce en una minoría pequeña de las cepas de *Campylobacter*. La **fiebre entérica** aparece cuando las bacterias proliferan en el seno de la lámina propia y los ganglios mesentéricos.

La infección por *Campylobacter* puede ocasionar una artritis reactiva, sobre todo en pacientes con HLA-B27. Otras complicaciones extraintestinales, como el eritema nudoso o el síndrome de Guillain-Barré, una parálisis flácida causada por la inflamación de mecanismo autoinmunitario de los nervios periféricos, no se relacionan con el HLA. Por suerte, el síndrome de Guillain-Barré solo se desarrolla en el 0,1% o menos de los pacientes infectados por *Campylobacter*.

MORFOLOGÍA

Las infecciones por *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* y muchas otras infecciones bacterianas, como por *Yersinia* y *E. coli*, inducen unas alteraciones histopatológicas parecidas, denominadas, en conjunto, **colitis aguda autolimitada**, y estos patógenos no se pueden distinguir de forma fiable mediante la biopsia tisular. Por eso, el diagnóstico específico se establece con coprocultivo. La histología de la colitis aguda autolimitada incluye la presencia de llamativos infiltrados de neutrófilos en la lámina propia e intraepiteliales (fig. 14-23, A); puede también identificarse **criptitis** (infiltración de las criptas por neutrófilos) y **abscesos crípticos** (criptas con acumulaciones de neutrófilos lumbinales). La conservación de la estructura de las criptas en la mayor parte de los casos de colitis aguda autolimitada es útil para distinguir estos procesos infecciosos de la EI (fig. 14-23, B).

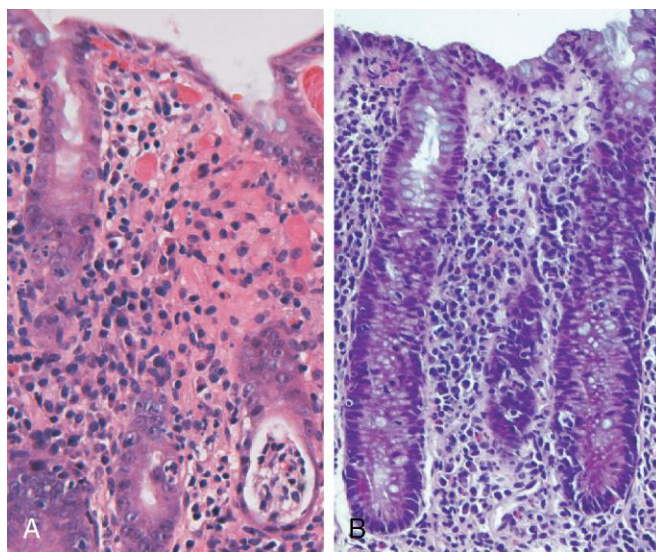


Figura 14-23 Enterocolitis bacteriana. **A.** La infección por *Campylobacter jejuni* provoca una colitis aguda autolimitada. Se reconocen neutrófilos en el epitelio de superficie y de las criptas, y en el margen inferior derecho se observa un absceso críptico. **B.** La infección por *Escherichia coli* enteroinvasor es similar a otras colitis agudas autolimitadas. Obsérvese que se mantiene la estructura y la separación normal de las criptas, a pesar de los abundantes neutrófilos intraepiteliales.

Características clínicas

La ingesta de solo 500 *C. jejuni* puede producir enfermedad tras un período de incubación de hasta 8 días. La principal manifestación es una diarrea acuosa, que puede ser aguda o aparecer tras un pródromo pseudogripal y el 15-50% de los pacientes sufren una disentería. Los afectados pueden eliminar bacterias durante 1 mes o más después de la resolución clínica. La enfermedad es autolimitada y, por tanto, en general, no es necesario iniciar antibioterapia. El diagnóstico se establece, sobre todo, mediante coprocultivo, dado que los cambios histológicos no son específicos de la colitis por *Campylobacter*.

Shigelosis

Los gérmenes *Shigella* son bacilos gramnegativos que no están encapsulados, son inmóviles y se comportan como anaerobios facultativos. Aunque el ser humano es el único reservorio conocido, *Shigella* sigue siendo una de las causas más frecuentes de diarrea sanguinolenta. Se estima que en todo el mundo aparecen 165 millones de casos anuales. *Shigella* se transmite con mucha facilidad por vía fecal-oral o mediante la ingesta de agua o alimentos contaminados; la dosis infectiva es inferior a 100 gérmenes y en cada gramo de heces se encuentran hasta 10⁹ gérmenes durante las fases agudas de la enfermedad.

En EE. UU. y Europa, los niños que acuden a guarderías, los trabajadores inmigrantes, las personas que viajan a países en vías de desarrollo y los ancianos internados en residencias son los que con más frecuencia se afectan. La mayor parte de las infecciones y muertes por *Shigella* ocurren en niños menores de 5 años; en los países en los que este germen es endémico, produce aproximadamente el 10% de todos los casos de diarreas pediátricas y hasta el 75% de las muertes secundarias a diarrea.

PATOGENIA

Shigella es resistente al duro entorno ácido del estómago, lo que explica, en parte, la dosis infectiva tan baja. Cuando llega al intestino, el germen es captado por las células epiteliales M (micropliegues), que están especializadas en el muestreo y la captación de los antígenos lumbales. Tras la proliferación intracelular, las bacterias se escapan hacia la lámina propia. Estas bacterias infectan el epitelio del colon y del intestino delgado a través de las membranas basolaterales, que expresan receptores para las bacterias. Otra alternativa es que, en la luz, los gérmenes *Shigella* modulen de forma directa las uniones estrechas epiteliales para dejar expuestos los receptores bacterianos basolaterales. Este último efecto viene mediado, en parte, por las proteínas de virulencia, algunas de las cuales son inyectadas directamente en el citoplasma del huésped gracias a un sistema de secreción de tipo III. Algunos serotipos de *Shigella dysenteriae* liberan también la toxina Shiga Stx, que inhibe la síntesis de proteínas eucariotas y provoca la muerte de la célula huésped.

MORFOLOGÍA

Las infecciones por *Shigella* son más llamativas en el colon izquierdo, pero el íleon también puede resultar afectado, lo que quizá refleja la abundancia de células M en el epitelio que reviste las placas de Peyer. El aspecto histológico de los casos precoces es similar al que se encuentra en otras colitis agudas autolimitadas. En los casos más graves, la mucosa aparece hemorrágica y ulcerada, y es posible identificar

seudomembranas. Dado el tropismo por las células M, quizá puedan encontrarse también úlceras de aspecto aftoso parecidas a las descritas en la enfermedad de Crohn. Se debe tener en cuenta el riesgo de confundir este cuadro con una EII crónica, sobre todo cuando se distorsiona la estructura de las criptas. Para confirmar la infección por *Shigella* ha de realizarse un coprocultivo.

Características clínicas

Tras un período de incubación de 1-7 días, *Shigella* provoca una enfermedad autolimitada caracterizada por un cuadro de unos 6 días de evolución de diarrea, fiebre y dolor abdominal. La diarrea acuosa inicial evoluciona a una fase disintérica en aproximadamente el 50% de los pacientes, y los síntomas generales pueden persistir hasta durante 1 mes. En la minoría de los adultos se produce un cuadro subagudo. La antibioterapia acorta la duración del cuadro clínico y reduce el tiempo durante el cual se eliminan gérmenes por las heces, pero los fármacos antidiarreicos están contraindicados, porque pueden prolongar los síntomas al retrasar la eliminación de las bacterias.

Las complicaciones de las infecciones por *Shigella* son poco frecuentes y entre ellas destaca la *artritis reactiva*, una tríada de artritis estéril, uretritis y conjuntivitis, que afecta principalmente a hombres de 20 a 40 años con HLA-B27 positivo. Puede aparecer también un síndrome hemolítico-urémico, que, típicamente, se asocia a infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH), tras la infección por *Shigella* que secretan la toxina Shiga.

Escherichia coli

Escherichia coli son bacilos gramnegativos que colonizan el tubo digestivo sano; la mayoría no son patógenos, pero un subgrupo de ellos provocan enfermedad en el ser humano. Estos últimos se clasifican según la morfología, el mecanismo patógeno y el comportamiento *in vitro* (v. tabla 14-4). A continuación se resumen los mecanismos patógenos:

- Los gérmenes *E. coli* enterotoxígenos (ECET) son la causa fundamental de la diarrea del viajero y se diseminan por vía fecal-oral. Expresan una toxina termolábil (TL) parecida a la toxina colérica y otra termoestable (TE), que aumenta el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) intracelular y que realiza un efecto similar al aumento de AMPc inducido por la TL.
- Los gérmenes *E. coli* enterohemorrágicos (ECEH) se clasifican en serotipos O157:H7 y distintos de O157:H7. Las epidemias de *E. coli* O157:H7 en los países desarrollados se han asociado al consumo de carne de ternera mal cocinada, leche y verduras. Ambos serotipos producen toxinas parecidas a Shiga y pueden provocar disentería. También pueden ocasionar un síndrome hemolítico-urémico (v. capítulo 13).
- Los gérmenes *E. coli* enteroinvasores (ECEI) se parecen a *Shigella* desde un punto de vista bacteriológico, pero no elaboran toxinas. Invaden las células epiteliales del intestino y provocan una diarrea sanguinolenta.
- Los gérmenes *E. coli* enteroagregantes (ECEA) se unen a los enterocitos mediante fimbrias adhesivas. Aunque elaboran TL y una toxina similar a Shiga, las lesiones histológicas son mínimas.

Salmonelosis

Las especies de *Salmonella*, que son miembros de la familia de bacilos gramnegativos llamada *Enterobacteriaceae*, se dividen en *Salmonella typhi*, responsable de la fiebre tifoidea (descrita en la

siguiente sección) y cepas de *Salmonella* no tifoideas, que provocan gastroenteritis. La infección por *Salmonella* no tifoidea se suele deber a *Salmonella enteritidis*; en EE. UU., se producen cada año más de un millón de casos con 2.000 muertes. La prevalencia es incluso superior en muchos otros países. La infección es más frecuente en niños pequeños y ancianos, con un máximo de incidencia en primavera y otoño. En general, la transmisión se produce por alimentos contaminados, sobre todo carne cruda o poco cocinada, ave, huevos y leche.

PATOGENIA

Se necesitan muy pocos gérmenes viables de *Salmonella* para ocasionar la infección, y la ausencia de ácido gástrico, como se encuentra en personas con gastritis atrófica o en los pacientes tratados con fármacos que suprimen la secreción de ácido, reduce todavía más el inóculo necesario. *Salmonella* tiene **genes de virulencia que codifican un sistema de secreción de tipo III**, capaz de transferir las proteínas bacterianas a las células M y los enterocitos. Las proteínas transferidas activan las guanosina trifosfasas (GTPasas) Rho de las células huésped, de forma que activan el reordenamiento de la actina y la captación de las bacterias en los fagosomas, donde las mismas pueden crecer. A continuación, *Salmonella* secreta una molécula que induce la liberación por parte del epitelio de una quimiotaxina eicosanoide, que atrae a los neutrófilos hacia la luz y potencia la lesión de la mucosa. Los coprocultivos son clave para el diagnóstico.

Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea, también conocida como fiebre entérica, se debe a *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi*. Afecta hasta a 30 millones de individuos en todo el mundo cada año. La infección por *S. typhi* es más frecuente en regiones endémicas, en las que se suelen afectar niños y adolescentes. Por el contrario, *S. paratyphi* predomina en viajeros y pacientes que viven en países desarrollados. Las personas son el único reservorio de *S. typhi* y *S. paratyphi*, y la transmisión tiene lugar de persona a persona o a través de alimentos o agua contaminada. La colonización de la vesícula biliar se puede asociar a cálculos y a un estado de portador crónico. La infección aguda se asocia a anorexia, dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta, a la que sigue una corta fase asintomática y, a continuación, bacteriemia y fiebre con síntomas pseudogripales. Durante esta fase, la detección de los gérmenes en el hemocultivo permite realizar antibioterapia y evita la progresión de la enfermedad. Sin este tratamiento, la fase febril se sigue de otra de hasta 2 semanas de duración con fiebre elevada con hipersensibilidad abdominal que puede recordar a una apendicitis. Se encuentran *manchas rosadas*, unas lesiones maculares papulosas y eritematosas pequeñas, en el tórax y el abdomen. La diseminación sistémica puede ocasionar *complicaciones extraintestinales*, como encefalopatía, meningitis, convulsiones, endocarditis, miocarditis, neumonía y colecistitis. Los pacientes con drepanocitosis muestran una especial susceptibilidad a desarrollar osteomielitis por *Salmonella*.

Igual que *S. enteritidis*, *S. typhi* y *S. paratyphi* son captados por las células M y, posteriormente, engullidos por las células mononucleadas del tejido linfoide subyacente. Por eso, en esta infección se produce una hiperplasia de las placas de Peyer del íleon terminal y da lugar a unas elevaciones a modo de meseta de hasta 8 cm de diámetro. La descamación de la mucosa provoca úlceras ovaladas que se orientan siguiendo el eje mayor

del íleon. Sin embargo, a diferencia de *S. enteritidis*, *S. typhi* y *S. paratyphi* se pueden diseminar por vía linfática y hematógena. Esto provoca una hiperplasia reactiva de los ganglios de drenaje, en los que se acumulan los fagocitos que contienen bacterias. Además, el bazo está aumentado de tamaño y blando, y presenta una pulpa roja pálida, obliteración de las marcas foliculares y una llamativa hiperplasia fagocítica. Se encuentran pequeños focos distribuidos al azar de necrosis parenquimatosa con agregados de macrófagos, denominados *nódulos tifoideos*, en el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos.

Colitis pseudomembranosa

La colitis pseudomembranosa, causada por *Clostridium difficile*, también se denomina colitis o diarrea asociadas a antibióticos. Estos dos últimos términos se aplican a una diarrea que aparece durante o después de un ciclo de antibióticos y puede deberse a *C. difficile* o también a *Salmonella*, *C. perfringens* de tipo A o *S. aureus*. Sin embargo, estos dos últimos gérmenes producen enterotoxinas y son agentes frecuentes en las intoxicaciones alimentarias y no generan pseudomembranas. La alteración de la microflora bacteriana normal del colon por los antibióticos permite el sobrecrecimiento de *C. difficile*. Las toxinas liberadas por este germen determinan la ribosilación de GTPasas pequeñas, como Rho, lo que conduce a la rotura del citoesqueleto epitelial, con pérdida de la barrera de uniones estrechas, liberación de citocinas y apoptosis.

MORFOLOGÍA

La colitis asociada a *C. difficile* bien desarrollada se asocia a la formación de **pseudomembranas** (fig. 14-24, A), que están constituidas por una capa adherente de células inflamatorias y restos celulares en los focos de lesión de la mucosa del colon. El epitelio de superficie aparece denudado y la lámina propia de superficie alberga un denso infiltrado de neutrófilos con ocasionales trombos de fibrina en los capilares. Las criptas dañadas están distendidas por un exudado mucopurulento que «erupciona» hacia la superficie, de forma que recuerda a un volcán (fig. 14-24, B).

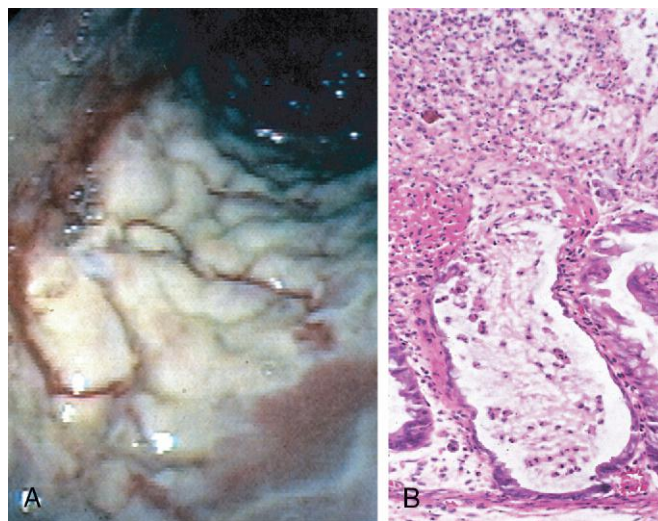


Figura 14-24 Colitis por *Clostridium difficile*. **A.** El colon aparece revestido por unas pseudomembranas pardas constituidas por neutrófilos, células epiteliales muertas y restos inflamatorios (imagen endoscópica). **B.** Patrón típico con aparición de los neutrófilos desde una cripta, que recuerda a una erupción volcánica.

Características clínicas

Además de la exposición a antibióticos, entre los factores de riesgo para el desarrollo de la colitis asociada a *C. difficile* se encuentran la edad avanzada, la hospitalización y la inmunodepresión. Este germen es especialmente prevalente en los hospitales; hasta el 20% de los adultos ingresados están colonizados por *C. difficile* (una frecuencia 10 veces superior a la descrita en la población general), aunque la mayor parte de los pacientes colonizados no sufren enfermedad. Los sujetos con colitis asociada a *C. difficile* desarrollan fiebre, leucocitosis, dolor abdominal, cólicos, hipoalbuminemia, diarrea acuosa y deshidratación. Pueden identificarse leucocitos en las heces, así como sangre oculta, pero es rara la presencia de sangre franca. El diagnóstico de colitis asociada a *C. difficile* se suele establecer mediante la detección de la toxina de *C. difficile*, más que mediante el cultivo, y es confirmado por los hallazgos histopatológicos característicos. En general, el tratamiento con metronidazol o vancomicina es eficaz, pero cada vez son más frecuentes las cepas de *C. difficile* resistentes a antibióticos e hipervirulentas y la infección puede reaparecer en los pacientes de riesgo.

Norovirus

El norovirus, en el pasado llamado virus de tipo Norwalk, es un agente frecuente de las gastroenteritis infecciosas no bacterianas. Los norovirus provocan aproximadamente la mitad de todas las epidemias de gastroenteritis del mundo y es una causa frecuente de gastroenteritis esporádica en los países desarrollados. Las epidemias locales suelen guardar relación con el consumo de agua o alimentos contaminados, pero la transmisión persona a persona explica la mayor parte de los casos esporádicos. La infección se disemina con facilidad en colegios, hospitales y residencias y, más recientemente, en los cruceros. Tras un período de incubación corto, los pacientes afectados empiezan a sufrir náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. La morfología de la biopsia es inespecífica. La enfermedad es autolimitada.

Rotavirus

Los rotavirus encapsulados infectan a 140 millones de personas y ocasionan un millón de muertes al año, lo que convierte a este virus en la causa más frecuente de diarrea grave de la infancia y de muertes por diarrea en el mundo. Los niños de entre 6 y 24 meses de edad son los más vulnerables. La protección durante los primeros 6 meses de vida posiblemente se deba a la presencia de anticuerpos frente al rotavirus en la leche materna, mientras que la protección pasados los 2 años de vida se debe a la inmunidad que se genera tras la infección primaria. Son frecuentes los brotes epidémicos en hospitales y guarderías, y la infección se extiende con facilidad; se estima que el mínimo inóculo infectivo son 10 partículas víricas. Los rotavirus infectan de forma selectiva los enterocitos maduros (absortivos) del intestino delgado y los destruyen, y la superficie de las vellosidades intestinales se repuebla por células secretoras inmaduras. Este cambio de la capacidad funcional determina una pérdida de la función absorbente y la secreción neta de agua y electrolitos, que se complica por una diarrea osmótica secundaria a la presencia de nutrientes absorbidos de forma incompleta. Igual que sucede con los norovirus, los rotavirus provocan una infección clínicamente evidente tras un corto período de incubación, caracterizada por vómitos y diarrea acuosa de varios días de evolución. Actualmente, se dispone de vacunas y su utilización está empezando a modificar la epidemiología de la infección por rotavirus. Por motivos que se desconocen, las vacunas orales frente a este virus son menos eficaces en los países en vías de desarrollo, donde serían más necesarias.

Enfermedad parasitaria

Aunque los virus y las bacterias son los principales patógenos entéricos en EE. UU., la enfermedad parasitaria y las infecciones por protozoos afectan a más de la mitad de la población mundial de forma crónica o recidivante. El intestino delgado puede albergar hasta 20 especies de parásitos, entre las que se encuentran nematodos, como los gusanos redondos *Ascaris* y *Strongyloides*; ancilostomas y oxiuros; cestodos, como los gusanos planos y tenias; trematodos o duelas, y protozoos.

- *Ascaris lumbricoides*. Este nematodo infecta a más de mil millones de personas en todo el mundo como consecuencia de la contaminación fecal-oral en el ser humano. Los huevos que se ingieren anidan en el intestino y las larvas atraviesan la mucosa intestinal, desde la cual migran por la circulación esplácica hacia el hígado, donde provocan abscesos hepáticos y, posteriormente, a través de la circulación sistémica hacia los pulmones, donde pueden causar una neumonitis por *Ascaris*. En este último caso, las larvas migran hacia la tráquea, donde son deglutidas, de forma que vuelven a llegar al intestino, donde maduran hasta convertirse en gusanos adultos.
- *Strongyloides*. Las larvas de *Strongyloides* viven en los suelos con contaminación fecal y pueden atravesar la piel intacta. Migran a través de los pulmones hacia la tráquea, desde la cual son deglutidos y, posteriormente, en el intestino maduran hasta convertirse en gusanos adultos. A diferencia de otros gusanos intestinales, que precisan un estadio de huevo o larva fuera de las personas, *Strongyloides* puede anidar en el intestino y liberar las larvas que penetran la mucosa, lo que crea un círculo vicioso llamado autoinfección. Por tanto, la infección por *Strongyloides* puede persistir durante toda la vida y los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar una infección abrumadora.
- *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*. Estos ancilostomas infectan a mil millones de personas en todo el mundo y son responsables de una significativa morbilidad. La infección se inicia cuando las larvas atraviesan la piel. Tras desarrollarse en los pulmones, las larvas migran hacia la tráquea y son deglutidas. Cuando alcanzan el duodeno, las larvas maduran y los gusanos adultos se anclan en la mucosa, aspiran sangre y se reproducen. Los ancilostomas son la principal causa de anemia por deficiencia de hierro en los países en vías de desarrollo.
- *Giardia lamblia*. Este protozoo flagelado, también denominado *Giardia duodenalis* o *Giardia intestinalis*, es responsable de la infección parasitaria patógena más frecuente en el ser humano y se transmite a través del agua o los alimentos con contaminación fecal. La infección se puede producir tras ingerir tan solo 10 quistes. Dado que estos resisten al cloro, *Giardia* es endémica en los suministros rurales y públicos de agua no filtrada. En el entorno ácido del estómago se produce la rotura de los quistes y la liberación de los trofozoítos. Las respuestas de la IgA secretora y de la IL-6 mucosa son importantes para la eliminación de las infecciones por *Giardia*, y los pacientes inmunodeprimidos, con agammaglobulinemia o malnutridos suelen sufrir una afectación grave. *Giardia* escapa de la eliminación inmunitaria gracias a una modificación continua del antígeno mayor de superficie, la proteína de superficie variante, y puede persistir durante meses o años y provocar síntomas intermitentes. La infección por *Giardia* reduce la expresión de las enzimas del borde en cepillo, incluida la lactasa, y causa daños en las microvellosidades, con apoptosis de las células epiteliales del intestino delgado. Los trofozoítos de *Giardia* no son invasivos y es posible identificarlos en las biopsias de duodeno por su característica forma de pera. Clínicamente, la giardiasis se caracteriza por una diarrea aguda o crónica y puede ocasionar malabsorción.

RESUMEN

Enterocolitis infecciosa

- *Vibrio cholerae* secreta una toxina preformada que provoca una secreción masiva de cloro. Esta se acompaña de agua por gradiente osmótico, lo que produce una *diarrea secretora*.
- *Campylobacter jejuni* es el patógeno entérico bacteriano más frecuente en los países desarrollados y también es la causa de la diarrea del viajero. La mayor parte de las cepas identificadas no son invasivas. Las especies de *Salmonella* y *Shigella* son invasivas y se asocian a una diarrea exudativa sanguinolenta (disentería). La infección por *Salmonella* es una causa frecuente de intoxicación alimentaria. *S. typhi* puede provocar enfermedad sistémica (fiebre tifoidea).
- La colitis pseudomembranosa suele desencadenarse por la antibioterapia, que altera la flora microbiológica normal, por lo que permite la colonización y el crecimiento de *C. difficile*. Este germen libera toxinas que alteran la función epitelial. La respuesta inflamatoria asociada incluye la característica erupción a modo de volcán de neutrófilos desde las criptas del colon, que se extiende para formar las pseudomembranas mucopurulentas.
- El *rotavirus* es la causa más frecuente de diarrea grave de la infancia y de mortalidad por diarrea a escala mundial. La diarrea se produce de forma secundaria a la pérdida de enterocitos maduros, que determina tanto malabsorción como secreción.
- Las infecciones por protozoos y parásitos afectan a más de la mitad de la población mundial de forma crónica o recidivante.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO

Diverticulitis del sigma

En general, el término diverticulosis se refiere a unas evaginaciones pseudodiverticulares adquiridas de la mucosa y submucosa del colon. Estos *divertículos del colon* son infrecuentes en pacientes menores de 30 años, pero la prevalencia se aproxima al 50% en las poblaciones de adultos occidentales por encima de 60 años. Los divertículos suelen ser múltiples y el proceso se llama *diverticulosis*. Esta enfermedad es mucho menos frecuente en Japón y países no industrializados, posiblemente por diferencias en la dieta.

PATOGENIA

Los divertículos del colon suelen aparecer cuando aumenta la presión intraluminal en el sigma. Esto se ve facilitado por la estructura propia de la muscular propia del colon, en la que los nervios, las arterias rectas y las vainas de tejido conjuntivo correspondientes atraviesan la capa muscular interna circular y crean discontinuidades en la pared muscular. En otras regiones del intestino, estas hendiduras son reforzadas por la capa muscular longitudinal externa de la muscular propia, pero en el colon esta capa es discontinua y se agrega en tres bandas llamadas **tenias del colon**. Las elevadas presiones lumbales son generadas por unas contracciones peristálticas exageradas, con secuestro espasmódico de los segmentos de intestino, que se puede agravar por dietas pobres en fibra, que reducen el volumen de las heces.

MORFOLOGÍA

Anatómicamente, los divertículos del colon son pequeñas evaginaciones con forma de matraz, que suelen medir 0,5-1 cm de diámetro y que se distribuyen de forma regular entre las tenias del colon (figs. 14-25, A). Son más frecuentes en el sigma, pero pueden afectarse otras regiones del colon en los casos graves. Dado que los divertículos son compresibles, se vacían con facilidad de contenido fecal y, a menudo, quedan rodeados por los **apéndices epiploicos** que contienen grasa en la superficie de colon, es fácil que pasen desapercibidos si se realiza una inspección superficial. Los divertículos de colon tienen una delgada pared constituida por mucosa aplanada o atrófica, una submucosa comprimida y una muscular propia adelgazada —que a menudo falta por completo (v. fig. 14-30, B y C)—. Es frecuente la hipertrofia de la capa circular de la muscular propia en el segmento de intestino afectado. La obstrucción de los divertículos determina cambios inflamatorios, que provocan **diverticulitis** y peridiverticulitis. Como la pared diverticular solo queda apoyada por la muscular de la mucosa y una delgada capa de tejido adiposo subseroso, la inflamación y el aumento de la presión en un divertículo obstruido puede ocasionar su **perforación**. Independientemente de que se perforen, la diverticulitis de repetición puede provocar una colitis segmentaria, engrosamiento fibrótico de la pared del colon o alrededor de la misma o estenosis. La perforación puede ocasionar abscesos pericólicos, aparición de trayectos fistulosos y, en ocasiones, peritonitis.

Características clínicas

La mayor parte de los pacientes con una diverticulosis están asintomáticos durante toda la vida. Aproximadamente el 20% de los afectados presentan síntomas, como cólicos intermitentes,

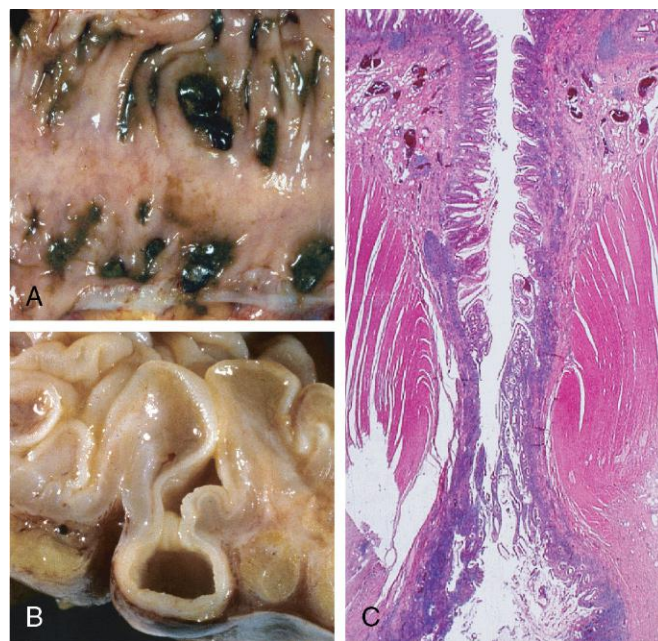


Figura 14-25 Diverticulosis sigmoidea. **A.** Los divertículos llenos de heces se distribuyen de forma regular. **B.** Corte transversal que muestra cómo la mucosa se extiende por debajo de la muscular propia. **C.** Microfotografía de pequeño aumento de un divertículo de sigma que muestra protrusión de la mucosa y de la submucosa a través de la muscular propia.

molestias continuas en la parte baja del abdomen, estreñimiento y diarrea. Estudios longitudinales han demostrado que, aunque los divertículos pueden resolverse en fases precoces de su desarrollo, con frecuencia aumentan de número y tamaño con el tiempo. No está claro si una dieta rica en fibra evita esta progresión o protege frente a la diverticulitis. Incluso cuando aparece una diverticulitis, con frecuencia se resuelve de forma espontánea o tras realizar antibioterapia, y son relativamente pocos los pacientes que necesitan someterse a cirugía.

RESUMEN

Diverticulitis del sigma

- La *diverticulosis* del sigma es frecuente en los pacientes occidentales mayores de 60 años. Entre los factores etiológicos implicados se encuentran las dietas pobres en fibra, los espasmos del colon y la característica anatomía del colon. La inflamación de los divertículos, llamada *diverticulitis*, afecta a una minoría de los pacientes con *diverticulosis*, pero, en la forma más grave, puede asociarse a perforación.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La *enfermedad inflamatoria intestinal* (EII) es un trastorno crónico provocado por una activación inmunitaria inadecuada en la mucosa. La EII incluye dos tipos de procesos fundamentales, la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa*. La diferencia entre ellos depende, sobre todo, de la distribución de las lesiones o lugares afectados y de la expresión morfológica de la enfermedad en los mismos (fig. 14-26; tabla 14-5). La *colitis ulcerosa* se limita al colon y al recto, y se extiende exclusivamente a la mucosa y a la submucosa. Por el contrario, en la *enfermedad de Crohn*, que se ha llamado también *enteritis regional* (por la frecuente afectación del íleon), se puede afectar cualquier zona del tubo digestivo y, con frecuencia, de forma *transmural*.

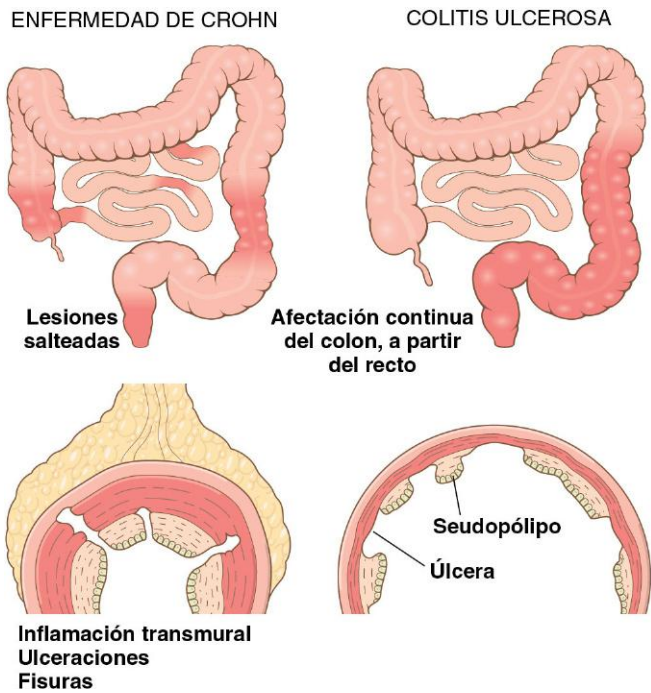


Figura 14-26 Distribución de las lesiones en la enfermedad inflamatoria intestinal. La distinción entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se establece fundamentalmente por la morfología.

Tabla 14-5 Características que distinguen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

Característica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Macroscópica		
Región del intestino afectada	Íleon ± colon	Colon solo
Afectación rectal	En ocasiones	Siempre
Distribución	Lesiones salteadas	Difusa
Estenosis	Sí	Rara
Aspecto de la pared intestinal	Gruesa	Delgada
Inflamación	Transmural	Limitada a la mucosa y la submucosa
Seudopólipos	Moderados	Marcados
Úlceras	Profundas, como hechas con un cuchillo	Superficiales, de base ancha
Reacción linfoide	Marcada	Moderada
Fibrosis	Marcada	Leve o ausente
Serositis	Marcada	No
Granulomas	Sí (~35%)	No
Fistulas/senos	Sí	No
Clínicas		
Fistula perianal	Sí (en la colonopatía)	No
Malabsorción de grasas/vitaminas	Sí	No
Potencial maligno	Cuando se afecta el colon	Sí
Recidiva tras la cirugía	Frecuente	No
Megacolon tóxico	No	Sí

ADVERTENCIA: puede que en un caso concreto no se encuentren todas estas características.

Epidemiología

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son más frecuentes en mujeres y, a menudo, debutan durante la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta. En los países occidentales industrializados, la EII afecta más a caucásicos y, en EE. UU., es de tres a cinco veces más frecuente en judíos de origen europeo (asquenazíes). Esta predilección se explica, al menos en parte, por factores genéticos, como se comenta más adelante, en la sección «Patogenia». La distribución geográfica de la EII es muy variable, aunque es más prevalente en Norteamérica, el norte de Europa y Australia. La incidencia de EII está aumentando en la actualidad a escala mundial y se está convirtiendo en un cuadro más frecuente en regiones en las que, en el pasado, la prevalencia era baja. La *hipótesis de la higiene* sugiere que estos cambios de incidencia guardan relación con una mejora de las condiciones de almacenaje de los alimentos con menor contaminación de los mismos. En concreto, se plantea que la menor frecuencia de infecciones entéricas por la mejora de la higiene ha determinado un desarrollo inadecuado de los procesos reguladores que limitan las respuestas inmunitarias de la mucosa en las fases precoces de la vida. En consecuencia, la exposición de los individuos susceptibles a microbios que, en condiciones normales, serían inocuos en las fases posteriores de la vida activa una respuesta inmunitaria inadecuada, que puede automantenerse por la pérdida de la función de barrera del epitelio intestinal. Aunque no se dispone de muchos detalles, algunos datos, incluidos algunos derivados de modelos animales — así como el hecho de haber observado en el ser humano que un episodio de gastroenteritis infecciosa aguda aumenta el riesgo de sufrir una EII —, son compatibles con la hipótesis que establece que la higiene podría estar implicada.

PATOGENIA

La causa de la EII sigue siendo incierta. Sin embargo, **la mayoría de los investigadores consideran que la EII se produce como consecuencia de una combinación de interacciones inadecuadas del huésped con la flora microbiana intestinal, disfunción del epitelio intestinal y respuestas inmunitarias aberrantes en la mucosa.** Esta percepción viene apoyada por los estudios epidemiológicos, genéticos y clínicos, además de por los datos derivados de modelos de laboratorio de EII (fig. 14-27).

- **Genética.** El riesgo de enfermedad aumenta cuando algún miembro de la familia está afectado y, en el caso de la enfermedad de Crohn, la concordancia entre gemelos monocigóticos es aproximadamente del 50%; por el contrario, la concordancia en estos para la colitis ulcerosa solo es del 16%, lo que indica que los factores genéticos tienen menos importancia en este tipo de EII.

Los análisis de ligamiento molecular de las familias afectadas han identificado a *NOD2* (dominio de unión para la oligomerización de nucleótidos 2) como un gen de susceptibilidad a la enfermedad de Crohn. *NOD2* codifica una proteína que se liga a los peptidoglucanos bacterianos intracelulares y, posteriormente, activa NF- κ B. Se ha postulado que las variantes de *NOD2* asociadas a la enfermedad tienen menos eficacia a la hora de reconocer y combatir los microbios luminales, lo que permite que estos accedan a la lámina propia y activen reacciones inflamatorias. Otros datos indican que *NOD2* puede regular las respuestas inmunitarias para evitar la activación excesiva por los microbios luminales. Independientemente del mecanismo mediante el cual los polimorfismos de *NOD2* contribuyan a la patogenia de la enfermedad de Crohn, hay que reconocer que menos del 10% de las personas portadoras de mutaciones de *NOD2* desarrollan esta entidad y que las mismas son poco

frecuentes en los pacientes de origen africano y asiático afectados por la enfermedad Crohn.

En estos últimos años, los estudios de asociación pangenómicos (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) que valoran polimorfismos de un solo nucleótido se han empleado para buscar mejor los genes asociados a la EII. El número de genes identificados con esta técnica está aumentando con rapidez (ya son más de 30), pero, además de *NOD2*, dos genes relacionados con la enfermedad de Crohn de especial interés son *ATG16LI* (relacionado con autofagia 16 parecido a I), una parte de la vía de los fagosomas clave para las respuestas de la célula huésped frente a las bacterias intracelulares, e *IRGM* (GTPasa M relacionada con la inmunidad), que también participa en la autofagia y la eliminación de las bacterias intracelulares. *NOD2*, *ATG16LI* e *IRGM* se expresan en muchos tipos celulares y todavía no se ha determinado su implicación exacta en la patogenia de la enfermedad de Crohn. Sin embargo, al igual que *NOD2*, *ATG16LI* e *IRGM* se relacionan con el reconocimiento y la respuesta frente a los patógenos intracelulares, lo que apoya la hipótesis de que las reacciones inmunitarias inadecuadas frente a las bacterias luminales resultan fundamentales para la patogenia de la EII. Ninguno de estos genes se relaciona con la colitis ulcerosa.

- **Respuestas inmunitarias de la mucosa.** Aunque todavía se están descifrando los mecanismos mediante los cuales la inmunidad mucosa contribuye a la patogenia de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores siguen siendo las claves fundamentales del tratamiento de la EII. La polarización de los linfocitos T colaboradores hacia el tipo T_H1 está bien reconocida en la enfermedad de Crohn, y cada vez son más los datos que indican que los linfocitos T_H17 también contribuyen a la patogenia de esta entidad. De acuerdo con estos datos, algunos polimorfismos del receptor para IL-23 protegen frente a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (IL-23 participa en el desarrollo y el mantenimiento de los linfocitos T_H17). La protección aportada por los polimorfismos del receptor para IL-23, junto con la reconocida eficacia de los tratamientos frente a TNF en algunos casos de colitis ulcerosa, parecen apoyar la participación de los linfocitos T_H1 y T_H17 .

Algunos datos señalan que la respuesta inmunitaria patógena en la colitis ulcerosa incluye un importante componente de T_H2 . Por ejemplo, la producción de IL-13 mucosa está aumentada en la colitis ulcerosa y, en menor medida, en la enfermedad de Crohn. Sin embargo, la participación de los linfocitos T_H2 en la patogenia de la EII se sigue discutiendo. Los polimorfismos del gen *IL10* y también del receptor para IL-10, *IL10R*, se han vinculado con la colitis ulcerosa, pero no con la enfermedad de Crohn, lo que confirma todavía más la importancia de las señales inmunorreguladoras en la patogenia de la EII.

En general, parece probable que alguna combinación de alteraciones que active la inmunidad de la mucosa y suprima la inmunorregulación contribuya al desarrollo de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn. La implicación relativa de las vertientes innata y adaptativa del sistema inmunitario se está analizando de forma intensa.

- **Defectos epiteliales.** Se han descrito diversos defectos epiteliales en la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa o ambas. Por ejemplo, existen defectos en la función de barrera de las uniones estrechas de las células epiteliales intestinales en pacientes con enfermedad de Crohn y en un subgrupo de familiares de primer grado de los mismos que están

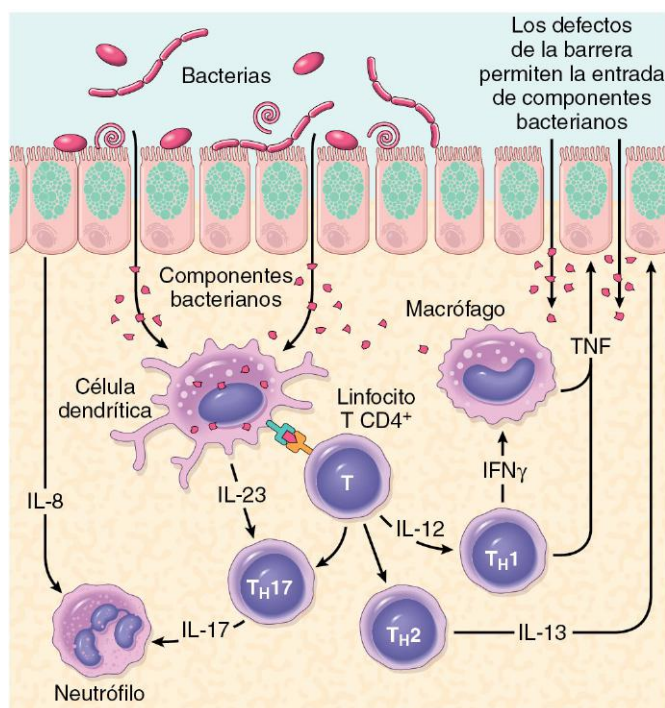


Figura 14-27 Modelo para la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se muestran aspectos de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

sanos. Esta disfunción de barrera se suma a los polimorfismos de *NOD2* específicos asociados a la enfermedad, y los modelos experimentales demuestran que esta disfunción de la barrera puede activar la inmunidad adaptativa e innata de la mucosa y sensibilizar a los sujetos ante la enfermedad. Cabe destacar que los gránulos de las células de Paneth, que contienen péptidos antimicrobianos que pueden alterar la composición de los microbios luminales, son anómalos en los pacientes con enfermedad de Crohn portadores de mutaciones *ATG16LI*, lo que podría corresponder a un mecanismo mediante el cual un circuito de retroalimentación defectuoso entre el epitelio y la flora microbiana pudiera contribuir a la patogenia de la enfermedad.

- **Flora microbiana.** La cantidad de microbios en la luz del tubo digestivo es enorme y representa hasta 10^{12} gérmenes/ml de materia fecal en el colon (50% de la masa fecal). Esta abundancia implica que, celularmente, solo somos aproximadamente un 10% humanos. Se observa una importante variabilidad entre los individuos en la composición de esta flora microbiana, que se modifica por la dieta y la enfermedad. Aunque cada vez existen más datos que indican que los microbios intestinales contribuyen a la patogenia de la EII, todavía se tiene que definir su implicación exacta. En este sentido, algunos antibióticos, como metronidazol, pueden resultar útiles para mantener la remisión de la enfermedad de Crohn. Los estudios que se están realizando indican que algunas mezclas mal definidas, que comprenden bacterias que contienen probióticos o que son beneficiosas, pueden combatir la enfermedad en modelos experimentales y también en algunos pacientes con EII, aunque no se comprenden bien los mecanismos responsables.

Un modelo unificador que incorpora los papeles de la flora intestinal, la función del epitelio y la inmunidad mucosa señala que existe un ciclo mediante el cual el flujo transepitelial de los componentes bacterianos luminales activa unas respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. En un huésped susceptible genéticamente, la consiguiente liberación de TNF y otras señales inmunitarias determinan un aumento de la permeabilidad de las uniones estrechas del epitelio y, por tanto, del flujo de material luminal. Estos acontecimientos pueden establecer un circuito de autoamplificación en el que un estímulo en cualquier zona puede ser suficiente para iniciar la EII. Aunque este modelo es útil para aumentar los conocimientos actuales sobre la patogenia de la EII, diversos factores se asocian a esta enfermedad por motivos desconocidos. Por ejemplo, un episodio aislado de apendicitis se asocia a un menor riesgo de

sufrir una colitis ulcerosa. El tabaquismo también modifica el riesgo de desarrollar una EII. Así, de forma algo sorprendente, el riesgo de enfermedad de Crohn aumenta con el hábito tabáquico, mientras que el de colitis ulcerosa se reduce.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn, también llamada enteritis regional, puede afectar a cualquier área del tubo digestivo.

MORFOLOGÍA

Los lugares de afectación más frecuentes al comienzo de la enfermedad de Crohn son el **íleon terminal, la válvula ileocecal y el ciego**. La enfermedad afecta exclusivamente al intestino delgado en el 40% de los casos; a este y al colon simultáneamente en el 30% de los pacientes, y en los demás casos solo se produce la afectación del colon. La existencia de múltiples áreas separadas bien delimitadas de enfermedad, que se asocia a **lesiones salteadas**, es típica de la enfermedad de Crohn y ayuda a distinguirla de la colitis ulcerosa. Son frecuentes las estenosis (fig. 14-28, A).

La lesión más temprana, la **úlceras aftosa**, puede progresar y múltiples lesiones suelen confluir para originar úlceras alargadas en forma de serpentina, que se orientan a lo largo del eje mayor del intestino. Es frecuente que se produzca un edema con pérdida de los pliegues normales de la mucosa. El respeto de la mucosa interpuesta induce un aspecto macroscópico de **empedrado**, en el que el tejido afectado por la enfermedad queda deprimido por debajo de la mucosa normal (fig. 14-28, B). Es frecuente que se desarrollen **fisuras** entre los pliegues de la mucosa y pueden extenderse en profundidad para dar lugar a perforaciones o trayectos fistulosos. La pared intestinal está engrosada como consecuencia del edema transmural, con inflamación, fibrosis de la submucosa e hipertrofia de la capa muscular propia, factores que contribuyen a la estenosis. En los casos de afectación transmural extensa, la grasa mesentérica a menudo se extiende alrededor de la superficie serosa (**grasa infiltrante**) (fig. 14-28, C).

Microscópicamente, la enfermedad de Crohn activa se caracteriza por abundantes neutrófilos, que infiltran y ocasionan lesiones en el epitelio de las criptas. La presencia de cúmulos de neutrófilos en una cripta se denomina **absceso críptico** y, con frecuencia, se asocia a destrucción de las criptas. Las úlceras son frecuentes en la enfermedad de Crohn y es posible reconocer una transición abrupta entre la mucosa normal y ulcerada. Los ciclos repetidos de destrucción y regeneración de las criptas provocan la **distorsión de la estructura de la mucosa**;

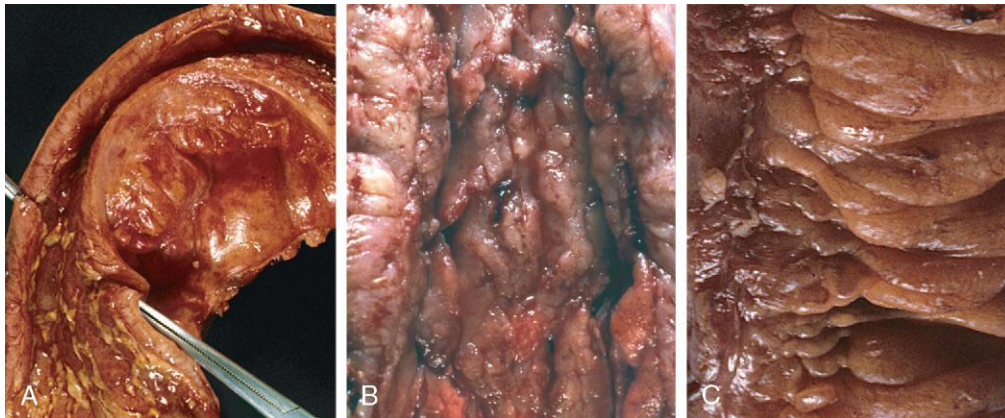


Figura 14-28 Anatomía patológica macroscópica de la enfermedad de Crohn. **A.** Estenosis del intestino delgado. **B.** Úlceras mucosas lineales y engrosamiento de la pared intestinal. **C.** Grasa infiltrante.

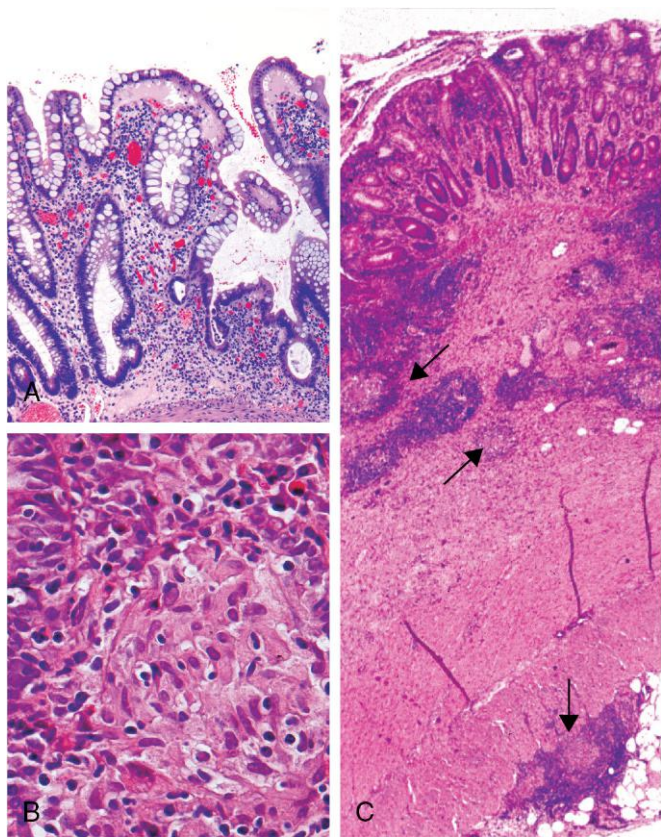


Figura 14-29 Anatomía patológica microscópica de la enfermedad de Crohn. **A.** La organización al azar de las criptas se debe a las lesiones y la regeneración repetidas. **B.** Granuloma no caseificante. **C.** Enfermedad de Crohn transmural con granulomas submucosos y serosos (flechas).

las criptas, que en condiciones normales son rectas y paralelas, adoptan una forma anómala con ramificaciones y orientaciones poco habituales entre ellas (fig. 14-29, A). La metaplasia epitelial, otra consecuencia de la lesión crónica recidivante, suele adoptar la forma de glándulas gástricas de tipo antral (metaplasia seudopilórica). Puede aparecer también una **metaplasia de células de Paneth** en el colon izquierdo, en el que, normalmente, no existe este tipo celular. Estos cambios estructurales y metaplásicos pueden persistir incluso tras la resolución de la inflamación activa. Tras años de enfermedad, es posible que la mucosa se atrofie y se produzca la pérdida de criptas. Los **granulomas no caseificantes** (fig. 14-29, B), una característica de la enfermedad de Crohn, aparecen aproximadamente en el 35% de los casos y pueden identificarse en áreas de enfermedad activa o en regiones no afectadas, localizadas en cualquier capa de la pared intestinal (fig. 14-29, C). Asimismo, es posible encontrar granulomas en los ganglios mesentéricos. Los granulomas cutáneos forman nódulos, denominados (de forma confusa) **enfermedad de Crohn metastásica**. La ausencia de granulomas no descarta el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn son muy variables. *En la mayor parte de los casos, la enfermedad debuta con ataques repetidos de diarrea intermitentes y relativamente leves asociados a fiebre y dolor abdominal.* Aproximadamente el 20% de los pacientes debutan de forma aguda con dolor en el cuadrante inferior derecho, fiebre y diarrea sanguinolenta, que pueden hacer confundir el cuadro con una apendicitis aguda o una

perforación intestinal. Los períodos de enfermedad activa se interrumpen en los casos típicos por unos intervalos asintomáticos, que duran entre semanas y muchos meses. La reactivación de la enfermedad se puede asociar a estímulos muy diversos, como el estrés físico o emocional, algunos factores específicos de la dieta y el tabaquismo.

Se puede desarrollar una anemia por deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad del colon, mientras que una afectación extensa del intestino delgado puede cursar con una pérdida de proteínas séricas e hipoalbuminemia, malabsorción generalizada de nutrientes, o malabsorción de vitamina B₁₂ y sales biliares. Son frecuentes las estenosis por fibrosis, sobre todo en el íleon terminal, que deben ser resacadas quirúrgicamente. La enfermedad suele recaer en las anastomosis y hasta el 40% de los pacientes necesitan ser reintervenidos para resacar más segmentos en 10 años. Se desarrollan fístulas entre las asas de intestino, que también pueden afectar a la vejiga, a la vagina o a la piel perianal o abdominal. Son frecuentes las perforaciones y los abscesos peritoneales.

Entre las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn destacan la uveítis, la poliartritis migratoria, la sacroilítis, la espondilitis anquilosante, el eritema nudoso y las acropaquias digitales, y complicaciones pueden aparecer antes de que se reconozca la enfermedad intestinal. Asimismo, se describen pericolangitis y colangitis esclerosante primaria en la enfermedad de Crohn, pero son más frecuentes en la colitis ulcerosa. Como se comenta más adelante, el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma de colon es mayor entre los pacientes que presentan una enfermedad de Crohn de larga evolución.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa guarda una estrecha relación con la enfermedad de Crohn. Sin embargo, la colitis ulcerosa se limita al colon y al recto. Algunas manifestaciones extraintestinales de la colitis ulcerosa se solapan con las de la enfermedad de Crohn, como la poliartritis migratoria, la sacroilítis, la espondilitis anquilosante, la uveítis, lesiones cutáneas, la pericolangitis y la colangitis esclerosante primaria.

MORFOLOGÍA

La colitis ulcerosa siempre afecta al recto y se extiende en sentido proximal de forma continua hasta afectar total o parcialmente al colon. No aparecen lesiones salteadas (aunque en ocasiones existe inflamación focal en el apéndice o el ciego). La afectación de todo el colon se llama **pancolitis** (fig. 14-30, A). La enfermedad limitada al recto o rectosigma se puede describir con el término **proctitis** o **proctosigmoiditis ulcerosa**. El intestino delgado es normal, aunque puede encontrarse una leve inflamación en la mucosa del íleon distal, la **ileítis por reflujo**, en los casos graves de pancolitis.

El examen macroscópico de la mucosa del colon afectada muestra un aspecto granular ligeramente enrojecido o bien extensas **úlceras de base amplia**. La transición entre el colon enfermo y el sano puede ser abrupta (fig. 14-30, B). Las úlceras se alinean siguiendo el eje mayor del colon, pero es típico que no recuerden a las úlceras serpiginosas de la enfermedad de Crohn. Con frecuencia, islotes aislados de mucosa en regeneración protruyen hacia la luz y generan unas pequeñas elevaciones, llamadas **seudopólipos**. La enfermedad crónica puede provocar la **atrofia de la mucosa**, y se reconoce una superficie mucosa plana y lisa sin los pliegues normales. A diferencia de la enfermedad de Crohn, **no se encuentra engrosamiento de la pared, la superficie serosa es normal**

y no se forman estenosis. Sin embargo, la inflamación y los mediadores inflamatorios pueden lesionar la capa muscular propia y alterar la función neuromuscular, con lo que aparecería una dilatación del colon con **megacolon tóxico**, que se asocia a un significativo riesgo de perforación.

Las características histológicas de la enfermedad mucosa en la colitis ulcerosa recuerdan a las observadas en la enfermedad de Crohn del colon y entre ellas se encuentran infiltrados inflamatorios, abscesos crípticos con distorsión de la cripta y metaplasia epitelial. Sin embargo, **no se identifican lesiones salteadas, y la inflamación queda limitada, en general, a la mucosa y a la parte superficial de la submucosa** (fig. 14-30, C). En los casos graves, la lesión de la mucosa se asocia a úlceras más profundas, que alcanzan la submucosa, pero la muscular propia no suele resultar afectada. En la enfermedad curada persisten la fibrosis de la submucosa, la atrofia de la mucosa y la distorsión de la estructura mucosa, aunque, en ocasiones, el patrón histológico revierte hasta casi normalizarse tras una remisión prolongada. **No se identifican granulomas.**

Características clínicas

La colitis ulcerosa es un trastorno recidivante, caracterizado por crisis de diarrea sanguinolenta con expulsión de un material mucoide a modo de hilos y dolor abdominal bajo con cólicos que se alivian temporalmente por la defecación. Estos síntomas pueden persistir durante días, semanas o meses antes de desaparecer y, en algunos casos, el ataque inicial puede ser tan grave que representa una emergencia médica o quirúrgica. Más de la mitad de los pacientes presentan una enfermedad leve y casi todos experimentan al menos una recaída durante un período de 10 años. La colectomía cura la enfermedad intestinal, aunque las manifestaciones extraintestinales pueden persistir.

Los factores que activan la colitis ulcerosa se desconocen, pero, como se ha comentado antes, la enteritis infecciosa antecede a la aparición de la enfermedad en algunos casos. En otros, el ataque viene precedido por una situación de estrés psicológico, que también puede vincularse con la recaída durante las remisiones. La aparición inicial de los síntomas puede producirse, asimismo, al poco tiempo de abandonar el hábito tabáquico en

algunos casos, por lo que los síntomas se alivian parcialmente al fumar. Desgraciadamente, los estudios con nicotina como agente terapéutico han resultado desalentadores.

Colitis indeterminada

Es frecuente que exista solapamiento clínico e histopatológico entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, y hasta en el 10% de los casos con EII no es posible distinguir ambas entidades. En estos casos, denominados *colitis indeterminada*, el intestino delgado no resulta afectado, y la afectación continua del colon es indicativa de una colitis ulcerosa. Sin embargo, la presencia de enfermedad parcheada y fisuras, la existencia de antecedentes familiares de enfermedad de Crohn, las lesiones perianales, la aparición del cuadro tras empezar a consumir tabaco o la presencia de alteraciones que no son típicas de una colitis ulcerosa provocan incertidumbre. Dado el extenso solapamiento en el tratamiento médico de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, los pacientes diagnosticados de colitis indeterminada pueden ser tratados con eficacia. A pesar de ello, siempre que sea posible, es preferible clasificar de forma definitiva a estos pacientes, dado que los tratamientos médicos evolucionan y el abordaje quirúrgico de la colitis ulcerosa difiere del de la enfermedad de Crohn.

Neoplasia asociada a la colitis

Una de las complicaciones más temidas a largo plazo de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn del colon es el desarrollo de una neoplasia. Este proceso se inicia como una displasia, que, igual que sucede en la metaplasia del esófago de Barrett o en la gastritis crónica, representa un paso en la evolución hacia un carcinoma bien desarrollado. El riesgo de displasia está relacionado con diversos factores:

- El riesgo aumenta de forma abrupta tras 8-10 años de enfermedad.
- Los pacientes con una pancolitis tienen más riesgo que los que sufren exclusivamente afectación del lado izquierdo.
- La mayor frecuencia y gravedad de la inflamación activa (caracterizada por la presencia de neutrófilos) puede aumentar el riesgo. Este es otro ejemplo de que la inflamación posibilita la carcinogénesis (v. capítulo 5).



Figura 14-30 Anatomía patológica de la colitis ulcerosa. **A.** Colectomía total con una pancolitis, que muestra enfermedad activa con mucosa granular rojiza en el ciego (izquierda) y mucosa atrófica lisa distal (derecha). **B.** Límite neto entre la colitis ulcerosa activa (abajo) y la normal (arriba). **C.** Corte histológico de espesor completo que muestra que la enfermedad se limita a la mucosa. Compárese con la figura 14-28, C.

Para facilitar la detección precoz de la neoplasia, los pacientes se incorporan a programas de vigilancia aproximadamente a los 8 años del diagnóstico de EII. La principal excepción de este planteamiento son los sujetos con una colangitis esclerosante primaria, cuyo riesgo de sufrir displasia es mucho mayor, por lo que se incorporan a programas de este tipo desde el diagnóstico. La vigilancia obliga a realizar biopsias mucosas extensas de forma regular, de manera que es un abordaje que resulta caro. En muchos casos, se identifica la displasia en áreas de mucosa plana, que no aparecen como anómalas en el examen macroscópico. Por eso, se están empezando a emplear técnicas de imagen endoscópica avanzadas de forma experimental para aumentar la sensibilidad de la detección en tejidos de aspecto normal.

La displasia asociada a la EII se clasifica desde una perspectiva histológica en bajo y alto grado. La displasia de alto grado se puede asociar a un carcinoma infiltrante en el mismo lugar o en otras zonas del colon, por lo que estaría indicada una colectomía, sobre todo si las alteraciones son multifocales. La displasia de bajo grado se puede tratar mediante una colectomía o bien sometiendo al paciente a una monitorización estrecha en función de una serie de factores clínicos. También pueden aparecer adenomas de colon (descritos más adelante) en los sujetos con EII y, en algunos casos, puede resultar difícil distinguirlos de los focos polipoides de displasia asociada a la EII.

RESUMEN

Enfermedad inflamatoria intestinal

- EII es un término que engloba a la enfermedad de Crohn y a la colitis ulcerosa.
- La enfermedad de Crohn suele afectar al íleon terminal y al ciego, aunque puede involucrar a cualquier punto del tubo digestivo; son frecuentes las lesiones salteadas y los granulomas no caseificantes.
- La colitis ulcerosa se limita al colon, muestra una afectación continua desde el recto y una extensión variable, desde una afectación exclusivamente rectal a la pancolitis; no se identifican lesiones salteadas ni tampoco granulomas.
- Pueden existir manifestaciones extraintestinales en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa.
- El riesgo de displasia epitelial y adenocarcinoma de colon aumenta en los pacientes afectados por una EII durante más de 8-10 años.

PÓLIPOS Y NEOPLASIAS DE COLON

Los pólipos son más frecuentes en el colon, aunque pueden aparecer también en el esófago, el estómago y el intestino delgado. Los que carecen de tallo se llaman *sésiles*. Cuando los pólipos sésiles aumentan de tamaño, la proliferación de las células adyacentes al pólipo y los efectos de la tracción sobre la protrusión luminal se combinan para crear un tallo. Los pólipos que tienen ya tallo se denominan *pediculados*. En general, los pólipos intestinales se pueden clasificar en no neoplásicos y neoplásicos. Entre estos últimos, los más frecuentes son los adenomas, que pueden evolucionar a cáncer. Los no neoplásicos se clasifican en inflamatorios, hamartomatosos o hiperplásicos.

Pólipos inflamatorios

El pólipo que se forma en el contexto de un *síndrome de la úlcera rectal solitaria* es un ejemplo de lesión inflamatoria pura.

Los pacientes consultan con la tríada clínica de hemorragia rectal, secreción mucosa y lesión inflamatoria en la pared anterior del recto. La causa de base es una alteración de la relajación del esfínter anorrectal, que genera un ángulo agudo en el reborde rectal anterior, lo que permite la aparición de abrasiones y úlceras de repetición en la mucosa rectal que lo reviste. Los ciclos crónicos de lesión y cicatrización provocan una masa polipoidea, que está constituida por tejido mucoso inflamado y reactivo.

Pólipos hamartomatosos

Los pólipos hamartomatosos se producen de forma esporádica y también como parte de una serie de síndromes adquiridos o de base genética (tabla 14-6). Como se ha descrito antes, los hamartomas son crecimientos desorganizados pseudotumorales, constituidos por tipos celulares maduros, que normalmente existen en el lugar en el que se desarrolla el pólipo. Los síndromes de poliposis hamartomatosa son raros, pero se deben reconocer por las manifestaciones asociadas en el intestino y fuera del mismo, así como por la necesidad de realizar estudios de cribado selectivo a los familiares.

Pólipos juveniles

Los *pólipos juveniles* son el tipo más frecuente de pólipo hamartomatoso. Pueden ser *esporádicos* o *sindrómicos*. En adultos, la variante esporádica se suele llamar *pólipo inflamatorio*, sobre todo cuando se asocia a densos infiltrados inflamatorios. La inmensa mayoría de los pólipos juveniles afectan a niños menores de 5 años. Los *pólipos juveniles típicos* se localizan en el recto y la mayoría cursan con hemorragia rectal. En algunos casos se produce prolapso y el pólipo protruye por el esfínter anal. Los pólipos juveniles esporádicos son solitarios en general, pero en los pacientes con un síndrome de poliposis juvenil autosómica dominante el número de pólipos oscila entre 3 y 100. Puede ser necesaria la colectomía para limitar el sangrado asociado a la ulceración del pólipo en la poliposis juvenil. Se produce displasia en un pequeño porcentaje de pólipos juveniles (sobre todo los sindrómicos) y el síndrome de poliposis juvenil se asocia a un aumento del riesgo de sufrir un adenocarcinoma de colon.

MORFOLOGÍA

Los pólipos juveniles esporádicos y sindrómicos individuales no se pueden diferenciar. Son lesiones pediculadas, de superficie lisa y rojiza, que miden menos de 3 cm de diámetro y en su superficie de corte muestran unos espacios quísticos característicos. En el examen microscópico se aprecia que los espacios son glándulas dilatadas llenas de mucina y restos inflamatorios (fig. 14-31, A). Algunos datos indican que la hiperplasia de la mucosa es el primer acontecimiento durante el desarrollo del pólipo, mecanismo que es compatible con la identificación de mutaciones en las vías de transmisión de señales reguladoras del crecimiento celular, como el factor transformador del crecimiento β (TGF- β), en la poliposis juvenil autosómica dominante.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un infrecuente trastorno autosómico dominante definido por la existencia de múltiples pólipos hamartomatosos digestivos e hiperpigmentación

Tabla 14-6 Síndromes de poliposis digestivas

Síndrome	Edad media de presentación (años)	Gen(es) mutado(s)	Lesiones digestivas	Algunas manifestaciones extraesqueléticas
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	<i>LKB1/STK11</i>	Pólipos por arborización: intestino delgado > colon > estómago; adenocarcinoma de colon	Pigmentación mucocutánea; aumento del riesgo de cánceres de tiroides, mama, pulmón, páncreas, gónadas y vejiga
Poliposis juvenil	<5	<i>SMAD4, BMPRI A</i>	Pólipos juveniles; aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico, de intestino delgado, colon y páncreas	Malformaciones arteriovenosas pulmonares, acropaquias digitales
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley	<15	<i>PTEN</i>	Pólipos hamartomatosos, lipomas, ganglioneuromas, pólipos inflamatorios; aumento del riesgo de cáncer de colon	Tumores cutáneos benignos, lesiones tiroideas y mamarias benignas y malignas
Síndrome de Cronkhite-Canada	>50	No hereditario	Pólipos hamartomatosos de colon, dilatación de criptas y edema en la mucosa no polipoidea	Atrofia ungueal, pérdida de cabello, alteraciones de la pigmentación de la piel, caquexia, anemia
Esclerosis tuberosa	De la lactancia a la edad adulta	<i>TSC1, TSC2</i>	Pólipos hamartomatosos (rectales)	Angiofibroma facial, tubérculos corticales, angiomiolipoma renal
Poliposis adenomatosa familiar (FAP)				
FAP clásica	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Adenomas múltiples	Hipertrofia congénita del EPR
FAP atenuada	40-50	<i>APC, MUTYH</i>	Adenomas múltiples	
Síndrome de Gardner	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Adenomas múltiples	Osteomas, desmoides, quistes cutáneos
Síndrome de Turcot	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Adenomas múltiples	Tumores del SNC, meduloblastoma

EPR, epitelio pigmentario de la retina; SNC, sistema nervioso central.

mucocutánea que se asocia a un aumento del riesgo de desarrollar diversos tumores malignos, como cáncer de colon, páncreas, mama, pulmón, ovario, útero y testículo, además de otras lesiones neoplásicas menos frecuentes. Existen mutaciones con pérdida de función heterocigóticas en la línea germinal del gen *LKB1/STK11* en la mitad de los pacientes con la forma familiar de este síndrome, así como en un subgrupo de sujetos con la variante esporádica. Los pólipos intestinales son más frecuentes en el intestino delgado, pero también se describen en el colon y el estómago, y, con menos frecuencia, en la vejiga y los pulmones. El examen macroscópico de estos pólipos muestra que son grandes y pediculados con un contorno lobulado. El estudio histológico evidencia un patrón típico de arborización de tejido conjuntivo, músculo liso, lámina propia y glándulas revestidas por epitelio intestinal de aspecto normal (fig. 14-31, B).

Pólipos hiperplásicos

Los pólipos hiperplásicos del colon son proliferaciones epiteliales frecuentes, que se identifican, principalmente, en pacientes en la sexta o séptima década de la vida. La patogenia de estos pólipos se comprende de forma incompleta, pero se considera que la formación de estas lesiones se debe a una reducción del recambio de las células epiteliales con retraso en la eliminación de las células epiteliales superficiales, lo que determina que se «apilen» las células caliciformes.

Aunque estas lesiones no se malignizan, se deben diferenciar de los adenomas serrados sésiles, lesiones parecidas histológicamente, pero que pueden malignizarse, como se describe más adelante.

MORFOLOGÍA

Los pólipos hiperplásicos se localizan, principalmente, en el colon izquierdo y miden típicamente menos de 5 mm de diámetro. Son protrusiones nodulares lisas de la mucosa, que suelen encontrarse sobre las crestas de los pliegues mucosos. Pueden aparecer aislados, pero con mayor frecuencia son múltiples, sobre todo en el recto y el sigma. Histológicamente, los pólipos hiperplásicos están constituidos por células caliciformes y absortivas maduras. El retraso en el desprendimiento de estas células explica su apilamiento, que genera una estructura serrada en la superficie, que representa la característica morfológica típica de estas lesiones (fig. 14-32).

Adenomas

Cualquier masa neoplásica en el tubo digestivo puede ocasionar una protrusión mucosa o pólipo. Los pólipos neoplásicos más frecuentes e importantes clínicamente son los *adenomas de colon*, *pólipos benignos que originan la mayor parte de los adenocarcinomas colorrectales*. Sin embargo, la mayor parte de los adenomas no evolucionan a adenocarcinoma.

Los *adenomas colorrectales se caracterizan por la existencia de displasia epitelial*. Estas proliferaciones tienen un aspecto variable, desde pólipos pequeños a menudo pediculados a grandes lesiones sésiles. No se observa una incidencia diferente en hombres y mujeres, y afectan casi al 50% de los adultos de países occidentales a partir de los 50 años. Como estos pólipos son precursores del cáncer colorrectal, las recomendaciones actuales

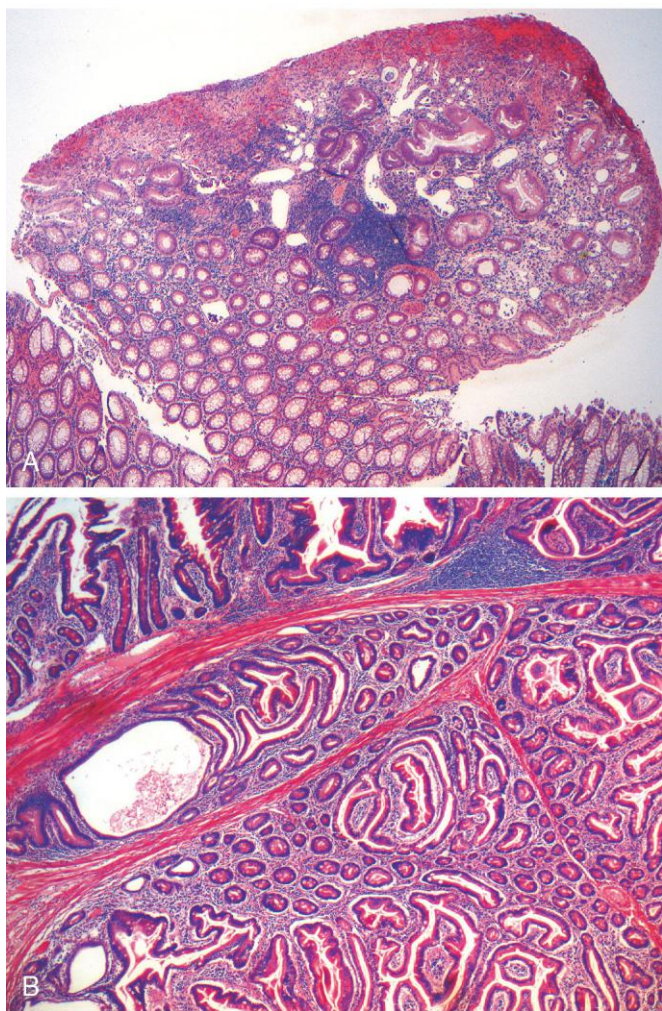


Figura 14-31 Pólipos hamartomatosos. **A.** Pólipo juvenil. Obsérvense la erosión de la superficie y la dilatación quística de las criptas llenas de moco, neutrófilos y restos. **B.** Pólipo de Peutz-Jeghers. La estructura glandular compleja y los haces de músculo liso permiten distinguir los pólipos de Peutz-Jeghers de los juveniles.

consisten en realizar una colonoscopia de vigilancia a todos los adultos de EE. UU. a partir de los 50 años de edad. Como las personas con antecedentes familiares tienen riesgo de desarrollar un cáncer en fases más tempranas de la vida, típicamente, el cribado selectivo se inicia 10 años antes de la edad a la que el familiar más joven fue diagnosticado de cáncer. Aunque los adenomas son menos habituales en Asia, la frecuencia ha aumentado (en paralelo con el incremento de la incidencia de adenocarcinoma colorrectal), dado que la dieta y la forma de vida occidental es cada vez más frecuente.

MORFOLOGÍA

Los adenomas típicos miden entre 0,3 y 10 cm de diámetro, y pueden ser **pediculados** (fig. 14-33, A) o **sésiles**, aunque la superficie en ambos tipos tiene una textura similar al terciopelo (fig. 14-33, B) o a una frambuesa, por el patrón anómalo de crecimiento del epitelio. Histológicamente, la característica citológica de la **displasia epitelial** (fig. 14-34, C) es el hiperromatismo nuclear, el alargamiento y la estratificación. Estos cambios se aprecian con mayor facilidad en la superficie del

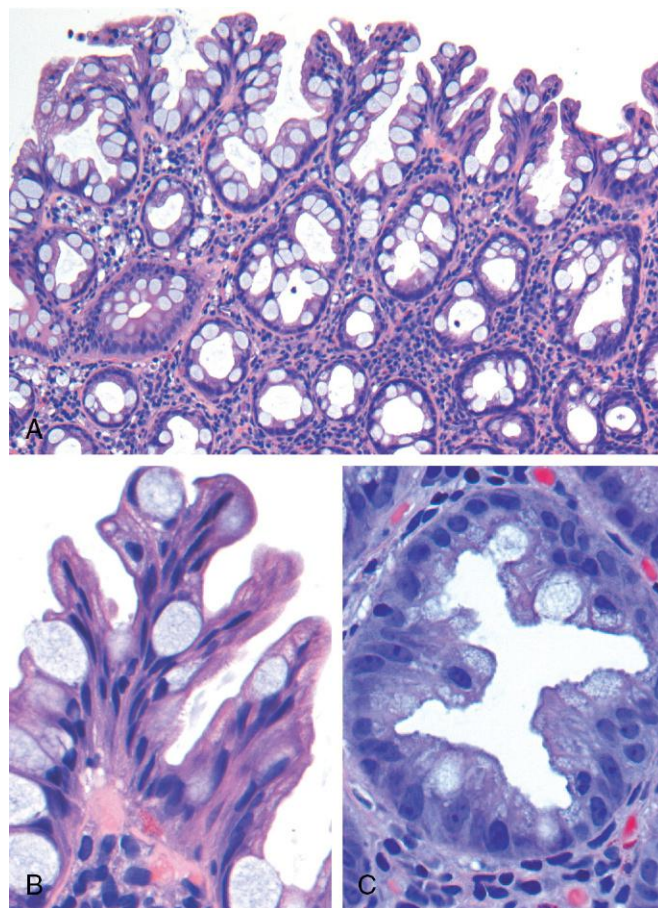


Figura 14-32 Pólipo hiperplásico. **A.** Superficie del pólipo con penachos irregulares de células epiteliales. **B.** Estos penachos se deben a una gran densidad de células epiteliales. **C.** Este aumento de la densidad epitelial produce una estructura serrada en los cortes transversales de las glándulas.

adenoma, dado que el epitelio no madura cuando las células migran de las criptas. Los adenomas pediculados tienen unos ejes fibromusculares delgados (fig. 14-33, C), que contiene unos vasos llamativos procedentes de la submucosa. El tallo suele estar revestido por un epitelio no neoplásico, pero, en ocasiones, existe displasia en él.

Los adenomas se pueden clasificar en **tubulares, tubulovellosos o vellosos** en función de su estructura. Sin embargo, estas categorías tienen poca importancia clínica de forma aislada. Los adenomas tubulares suelen ser pólipos pequeños pediculados, constituidos por glándulas tubulares o redondeadas pequeñas (fig. 14-34, A). Por el contrario, los adenomas vellosos, que suelen ser más grandes y sésiles, están revestidos por vellosidades delgadas (fig. 14-34, B). Los adenomas tubulovellosos contienen una mezcla de elementos vellosos y tubulares. Aunque los focos de infiltración son más frecuentes en los adenomas vellosos que en los tubulares, la estructura vellosa por sí sola no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer cuando se tiene en consideración el tamaño del pólipo.

Las características histológicas de los **adenomas serrados sésiles** se solapan con las de los pólipos hiperplásicos y en la citología no se encuentran las características típicas de la displasia (fig. 14-34, D). Sin embargo, estas lesiones, que son más frecuentes en el colon derecho, tienen el mismo potencial maligno que los adenomas tradicionales. La característica histológica

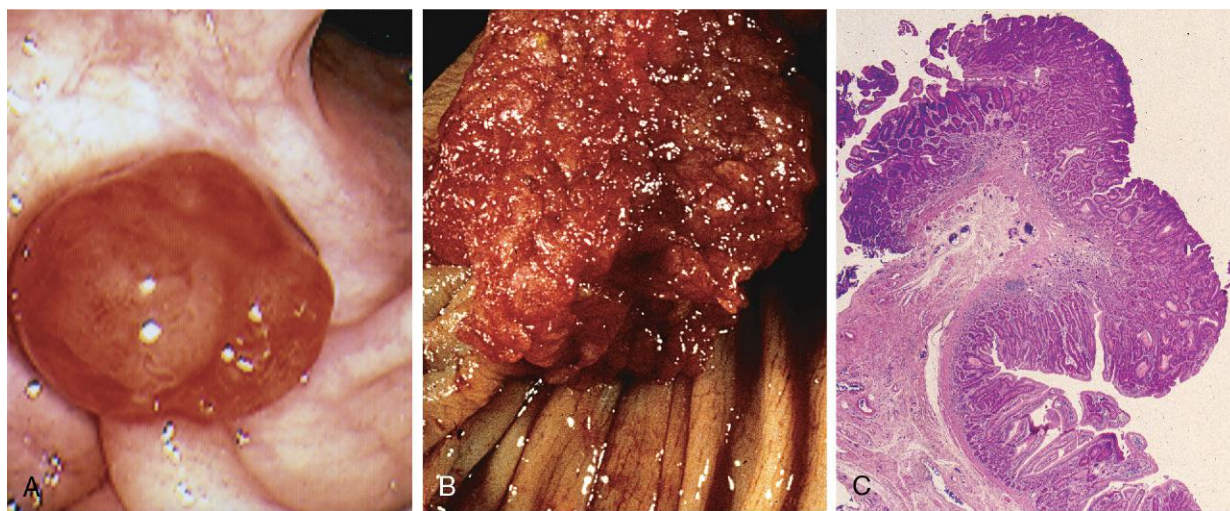


Figura 14-33 Adenomas del colon. **A.** Adenoma pediculado (imagen endoscópica). **B.** Adenoma de superficie aterciopelada. **C.** Microfotografía de bajo aumento de un adenoma tubular pediculado.

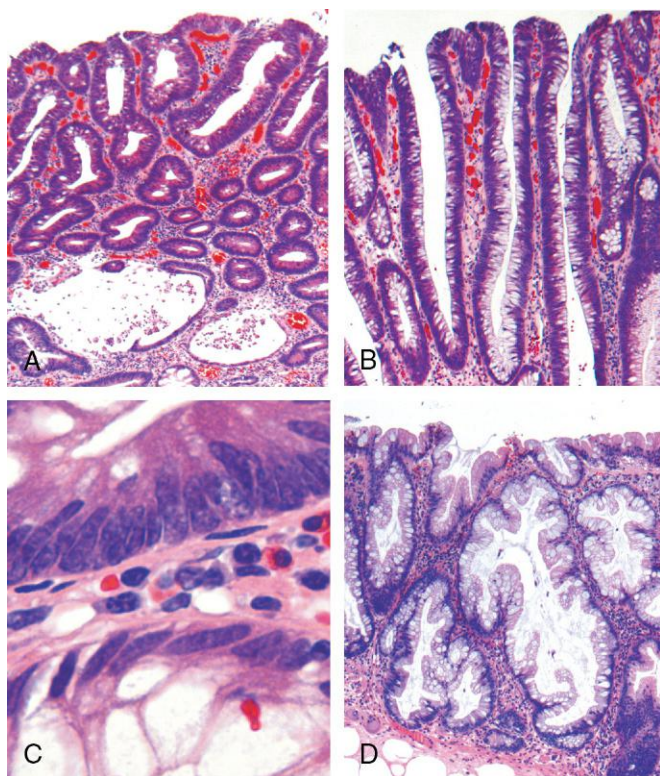


Figura 14-34 Aspecto histológico de los adenomas de colon. **A.** Adenoma tubular de superficie lisa con glándulas redondeadas. En este caso, se observan dilatación y rotura de las criptas, con la consiguiente inflamación reactiva en la parte inferior del campo. **B.** Adenoma vellosito con proyecciones largas y delgadas, que recuerdan a las vellosidades del intestino delgado. **C.** Células epiteliales displásicas (arriba) con un aumento de la relación núcleo-citoplasma, núcleos hiper cromáticos y alargados, y pseudostratificación de los núcleos. Compárense con el epitelio no displásico abajo. **D.** Adenoma serrado sésil revestido por células caliciformes sin las características citológicas típicas de la displasia. Esta lesión se diferencia de un pólipo hiperplásico por la afectación de las criptas. Compárense con el pólipo de la figura 14-32.

más útil para diferenciar los adenomas serrados sésiles de los pólipos hiperplásicos es la presencia de una estructura serrada en toda la longitud de la glándula, incluida la base de la cripta, así como de dilatación y crecimiento lateral en la misma (fig. 14-34, D). Esto contrasta con la limitación de la estructura serrada de la superficie en los pólipos hiperplásicos típicos.

Aunque la mayoría de los adenomas colorrectales son lesiones benignas, un pequeño porcentaje pueden albergar un carcinoma infiltrante cuando se detectan. **El tamaño es la característica más importante que se correlaciona con el riesgo de malignidad.** Por ejemplo, aunque el cáncer es extremadamente infrecuente en los adenomas de menos de 1 cm de diámetro, algunos estudios indican que casi el 40% de las lesiones mayores de 4 cm contienen focos de cáncer. Además del tamaño, la displasia de alto grado es un factor de riesgo de cáncer en un pólipo concreto (pero no en otros pólipos del mismo paciente).

Síndromes familiares

Se han descrito varios síndromes asociados a pólipos del colon y a un aumento de la frecuencia de cáncer de colon. Se ha establecido la base genética de estos trastornos, lo que, en gran medida, ha mejorado los conocimientos actuales acerca del cáncer de colon esporádico (tabla 14-7).

Pólipos adenomatosos familiares

La FAP es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la aparición de numerosos adenomas colorrectales en adolescentes. Se debe a mutaciones del gen de la *poliposis adenomatosa del colon* (APC, del inglés *adenomatous polyposis coli*). Se exige la presencia de al menos 100 pólipos para diagnosticar una FAP clásica y pueden encontrarse incluso varios miles (fig. 14-35). Salvo por este llamativo número, estas lesiones no se diferencian morfológicamente de los adenomas esporádicos. El 100% de los pacientes con una FAP no tratada desarrollan un adenocarcinoma colorrectal, con frecuencia antes de los 30 años. En consecuencia, la colectomía profiláctica es el tratamiento convencional de los portadores de las mutaciones de APC. Sin embargo, los pacientes siguen teniendo riesgo de sufrir manifestaciones extraintestinales,

Tabla 14-7 Patrones frecuentes de la neoplasia colorrectal esporádica y familiar

Etiología	Defecto molecular	Gen (es) diana	Transmisión	Localización predominante	Histología
Poliposis adenomatosa familiar (70% de FAP)	Vía APC/WNT	APC	Autosómico dominante	Ninguna	Tubular; vellosa; adenocarcinoma típico
Poliposis adenomatosa familiar (< 10% de FAP)	Reparación de errores del ADN	MUTYH	Ninguna, recesiva	Ninguna	Adenoma sésil serrado; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer colorrectal hereditario no polipósico	Reparación de errores del ADN	MSH2, MLH1	Autosómico dominante	Lado derecho	Adenoma sésil serrado; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (80%)	Vía APC/WNT	APC	Ninguna	Lado izquierdo	Tubular; vellosa; adenocarcinoma típico
Cáncer de colon esporádico (10-15%)	Reparación de errores del ADN	MSH2, MLH1	Ninguna	Lado derecho	Adenoma sésil serrado; adenocarcinoma mucinoso

incluidas neoplasias de otras localizaciones. Las mutaciones específicas de APC se asocian también al desarrollo de otras manifestaciones de la FAP y explican algunas variantes, como los síndromes de Gardner y Turcot. Además de pólipos intestinales, los sujetos con *síndrome de Gardner*, una variante de la FAP, pueden sufrir osteomas mandibulares, del cráneo y de los huesos largos; quistes epidermoides; tumores desmoides y tiroideos, y alteraciones dentales, como falta de erupción dentaria o dientes supernumerarios. El *síndrome de Turcot* es menos frecuente y se caracteriza por adenomas intestinales y tumores del sistema nervioso central. Dos terceras partes de los pacientes con síndrome de Turcot presentan mutaciones del gen APC y desarrollan meduloblastomas. El tercio restante sufren mutaciones en uno de los distintos genes implicados en la reparación del ADN y desarrollan glioblastomas. Algunos pacientes que tienen FAP

sin pérdida de APC tienen mutaciones en el gen reparador de la escisión de bases MUTYH. A continuación, se describe el papel de estos genes en el desarrollo de los tumores.

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico

El *cáncer colorrectal hereditario no polipósico* (CCRHNP), también llamado síndrome de Lynch, fue descrito originalmente por la acumulación familiar de cánceres de distintos orígenes, como el colon y el recto, el endometrio, el estómago, los ovarios, los uréteres, el cerebro, el intestino delgado, la vía hepatobiliar y la piel. Los cánceres de colon de los pacientes con CCRHNP suelen aparecer a *edades más tempranas* que los cánceres de colon esporádicos y suelen afectar al *colon derecho* (v. tabla 14-7).

Igual que la identificación de las mutaciones de APC en la FAP permitió conocer aspectos moleculares de la patogenia de la mayor parte de los cánceres de colon esporádico, el análisis de los defectos asociados al CCRHNP ha permitido comprender los mecanismos responsables de la mayor parte de los restantes casos esporádicos. El CCRHNP se debe a mutaciones hereditarias en la línea germinal de los genes que codifican las proteínas responsables de la detección, rotura y reparación de los errores que se producen durante la replicación del ADN. Se han reconocido al menos cinco genes de reparación de errores de este tipo, aunque la mayor parte de los casos de CCRHNP se asocian a MSH2 o MLH1. Los pacientes con CCRHNP heredan un gen de reparación del ADN mutado y un alelo normal. Cuando se pierde la segunda copia por mutación o silenciamiento epigénico, los defectos en la reparación de errores permiten que se acumulen mutaciones a una velocidad hasta 1.000 veces superior a la normal, sobre todo en las regiones que contienen secuencias de ADN cortas repetidas, que se denominan ADN microsatélite. El genoma humano contiene aproximadamente 50.000-100.000 microsatélites, que tienen tendencia a expandirse durante la replicación del ADN y que representan el lugar de mutación más frecuente en los CCRHNP. Las consecuencias de los defectos en la reparación de errores y la consiguiente *inestabilidad de microsatélites* se describen más adelante en relación con el adenocarcinoma de colon.

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de colon es el tumor maligno digestivo más frecuente y contribuye, de forma fundamental, a la morbilidad y mortalidad por cáncer a escala mundial. Por el contrario, el intestino delgado, que representa el 75% de la longitud del tubo digestivo, es un lugar de origen infrecuente de tumores benignos o malignos. De los tumores malignos de intestino delgado, los adenocarcinomas y los tumores carcinoides ocurren con una frecuencia similar, seguidos de los linfomas y los sarcomas.

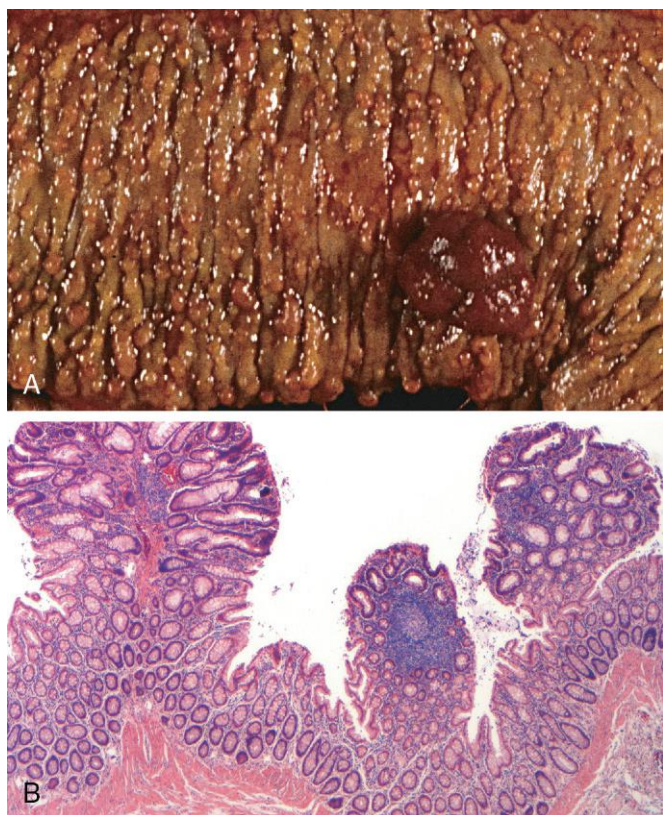


Figura 14-35 Poliposis adenomatosa familiar. **A.** Cientos de pequeños pólipos del colon, además de un pólipo dominante (*derecha*). **B.** Se observan tres adenomas tubulares en este único campo microscópico.

Epidemiología

Cada año se producen en EE. UU. más de 130.000 casos nuevos y 55.000 fallecimientos por adenocarcinoma colorrectal. Esto representa casi el 15% de todas las muertes relacionadas con el cáncer, cifra solo superada por las provocadas por el cáncer de pulmón. La incidencia de cáncer colorrectal es máxima a los 60-70 años y menos del 20% de los casos ocurren antes de los 50 años. Los hombres se afectan ligeramente más que las mujeres. El carcinoma colorrectal tiene una prevalencia máxima en EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Dinamarca, Suecia y otros países desarrollados. La incidencia de este tipo de cáncer es incluso 30 veces inferior en la India, Suramérica y África. En Japón, la incidencia era antes muy baja, pero la frecuencia ha alcanzado recientemente cifras intermedias (parecidas a las del Reino Unido), posiblemente como consecuencia de los cambios en la dieta y en la forma de vida.

Entre los factores dietéticos más asociados al aumento de la frecuencia de cáncer colorrectal se encuentran la baja ingesta de fibras vegetales no absorbibles y un elevado consumo de hidratos de carbono muy refinados y grasas.

Además de las modificaciones de la dieta, la quimiopreención farmacológica se ha convertido en un área de gran interés. Varios estudios epidemiológicos indican que algunos AINE y el ácido acetilsalicílico tienen un efecto protector. Estos resultados son compatibles con los estudios que demuestran que algunos AINE consiguen la regresión de los pólipos en pacientes con FAP en los que se ha conservado el recto tras la colectomía. Se sospecha que este efecto puede venir mediado por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), que está muy expresada en el 90% de los carcinomas colorrectales y en el 40-90% de los adenomas, y de la que se sabe que promueve la proliferación epitelial, sobre todo en respuesta a una lesión.

PATOGENIA

Los estudios sobre la carcinogénesis colorrectal han aportado algunas nociones fundamentales sobre los mecanismos generales de la evolución del cáncer. La combinación de acontecimientos moleculares que conducen al desarrollo de un adenocarcinoma de

colon es heterogénea e incluye alteraciones genéticas y epigénicas. Al menos se han descrito dos vías genéticas distintas. En términos sencillos, se puede decir que se corresponden con aquellas cuyas alteraciones determinan un aumento de la transmisión de señales por la vía WNT y la vía de la inestabilidad de microsatélites, que se asocia a defectos en la reparación de errores en el ADN (v. tabla 14-7). En ambas vías se produce una acumulación escalonada de múltiples mutaciones, pero los genes implicados y los mecanismos mediante los cuales se acumulan las mutaciones son distintos. Los acontecimientos epigénicos, entre los cuales el más frecuente es el silenciamiento de los genes inducido por metilación, pueden fomentar la progresión por cualquiera de las dos vías.

• **Vía de APC/β-catenina.** La **secuencia adenoma-carcinoma** clásica, que es responsable de hasta el 80% de los tumores esporádicos de colon, se debe típicamente a una mutación del gen supresor de tumores APC en las fases tempranas del proceso neoplásico (fig. 14-36). Se debe producir una inactivación funcional de las dos copias del gen APC, bien mediante mutación o por acontecimientos epigénicos, para que se desarrollen adenomas. **La proteína APC es un regulador negativo clave de la β-catenina, un componente de la vía de transmisión de señales WNT** (v. capítulo 5). La APC normalmente se liga a la β-catenina y fomenta su degradación. Cuando se pierde la función de la APC, se acumula β-catenina y se transloca al núcleo, donde activa la transcripción de algunos genes, como los que codifican MYC y ciclina D1, que inducen la proliferación. Posteriormente, se producen mutaciones adicionales, incluidas algunas activadoras de KRAS, que también estimulan el crecimiento e impiden la apoptosis. La conclusión de que la mutación de KRAS es un acontecimiento tardío se confirma por la observación de la existencia de mutaciones en menos del 10% de los adenomas menores de 1 cm de diámetro, en el 50% de los que miden más de 1 cm y en el 50% de los adenocarcinomas infiltrantes. La progresión neoplásica también se asocia a mutaciones de otros genes supresores de tumores, como los que codifican SMAD2 y SMAD4, que

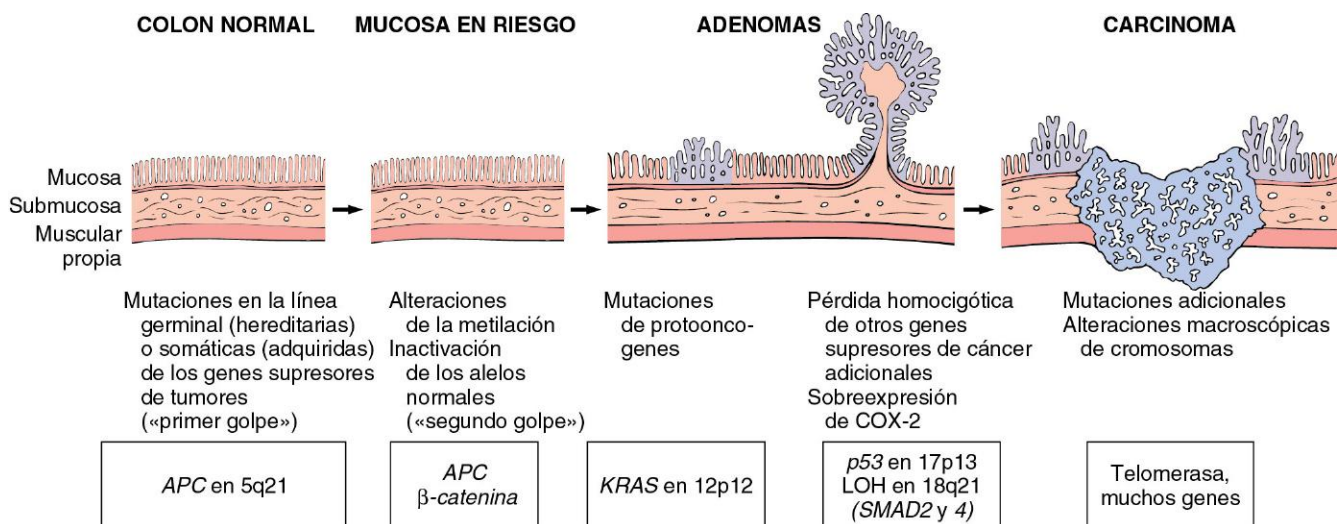


Figura 14-36 Cambios morfológicos y moleculares en la secuencia adenoma-carcinoma. Se plantea que la pérdida de una copia normal del gen supresor de tumores APC tiene lugar precozmente. Las personas pueden nacer con un alelo mutante, lo que aumenta de forma muy importante la tendencia a desarrollar cáncer de colon, aunque también se puede producir la inactivación de APC en fases posteriores de la vida. Este sería el «primer golpe» de la hipótesis de Knudson. A continuación, se produce la pérdida de la copia intacta de APC («segundo golpe»). Otras mutaciones que afectan a los genes KRAS, SMAD2 y SMAD4, y al gen supresor de tumores TP53 determinan la aparición del carcinoma, en el cual se producen otras mutaciones más. Aunque puede existir una secuencia temporal de preferencia para estos cambios, parece tener más importancia el efecto agregado de las mutaciones que el orden de las mismas. COX-2, ciclooxigenasa 2; LOH, pérdida de heterocigosis.

son efectores de la vía de transmisión de señales de TGF- β . Dado que la transmisión de señales por TGF- β normalmente inhibe el ciclo celular, la pérdida de estos genes puede permitir un crecimiento celular ilimitado. El gen supresor de tumores *TP53* está mutado en el 70-80% de los cánceres de colon, pero no se suele estar afectado en los adenomas, lo que sugiere que las mutaciones de *TP53* pueden ocurrir en estadios tardíos de la progresión tumoral. La «pérdida de función» de *TP53* y otros genes supresores de tumores se suele relacionar con deleciones de cromosomas, lo que confirma que la inestabilidad de estos es una característica de la vía APC/ β -catenina. Otra opción es que el silenciamiento de los genes supresores de tumores se produzca por metilación de los islotes CpG, una región 5' de algunos genes, que, con frecuencia, incluye el promotor y el lugar de inicio de la transcripción. La expresión de la telomerasa también aumenta conforme avanzan las lesiones.

- **Vía de inestabilidad de los microsatélites.** En los pacientes con deficiencia de reparación de los errores del ADN (por pérdida de los genes de reparación de los errores ya descritos), se acumulan mutaciones en las repeticiones de los microsatélites, una situación denominada **inestabilidad de microsatélites**. Estas mutaciones suelen ser silentes, dado que, típicamente, los microsatélites se localizan en regiones no codificantes, pero otras secuencias de microsatélites se encuentran en las regiones codificantes o promotoras de genes implicados en la regulación del crecimiento celular, como las que codifican el receptor de TGF- β de tipo II y la proteína proapoptótica BAX (fig. 14-37). Como TGF- β inhibe la proliferación de las células epiteliales del colon, las formas mutantes del receptor para esta molécula pueden contribuir a un crecimiento celular incontrolado, mientras que la pérdida de BAX puede fomentar la supervivencia de los clones con alteraciones genéticas. Las mutaciones del oncogén *BRAF* y el silenciamiento de algunos grupos determinados de genes por la hipermetilación del islote CpG también son frecuentes en los tumores malignos que se desarrollan por defectos en la reparación de errores del ADN. Por el contrario, no se encuentran mutaciones de *KRAS* ni *TP53*. Por eso, la combinación de inestabilidad de microsatélites, mutación de *BRAF* y metilación de algunas dianas específicas, como *MLH1*, es la característica de esta vía de la carcinogénesis.

MORFOLOGÍA

En general, los adenocarcinomas se distribuyen por igual en toda la longitud del colon. **Los tumores proximales suelen ser masas exofíticas polipoideas** que se extienden a lo largo de una de las paredes en el ciego de gran calibre o del colon ascendente; es raro que estos tumores provoquen una obstrucción. Por el contrario, **los carcinomas del colon distal suelen ser lesiones anulares que causan estenosis con forma de «servilletero»** y estrechamiento luminal (fig. 14-38), que llega a la obstrucción en algunas ocasiones. Ambos tipos de lesiones crecen en el interior de la pared intestinal con el tiempo y pueden palparse como masas firmes. Las características microscópicas generales de los adenocarcinomas del colon derecho e izquierdo son parecidas. La mayor parte de los tumores están constituidos por células cilíndricas altas, que recuerdan al epitelio displásico presente en los adenomas (fig. 14-39, A). El componente infiltrante de estos tumores induce una intensa respuesta desmoplásica del estroma, que es responsable de la típica consistencia firme. Algunos tumores poco diferenciados forman pocas glándulas (fig. 14-39, B), mientras que otros producen abundante mucina que se acumula en el interior de la pared intestinal y estos se asocian a un mal pronóstico. En ocasiones, los tumores pueden estar constituidos por células en anillo de sello, parecidas a las presentes en el cáncer gástrico (fig. 14-39, C).

Características clínicas

La posibilidad de realizar cribado endoscópico, junto con el reconocimiento de que la mayor parte de los carcinomas se originan sobre adenomas, ofrece una oportunidad única para la prevención del cáncer. Desgraciadamente, los cánceres colorrectales se desarrollan de forma insidiosa y pueden pasar desapercibidos durante mucho tiempo. Los cánceres de ciego y otros tumores de colon derecho suelen detectarse por la aparición de *fatiga y debilidad secundarias a una anemia por deficiencia de hierro*. Por eso, una máxima en clínica es que la causa de una anemia por deficiencia de hierro en un hombre anciano o una mujer posmenopáusica es un cáncer digestivo, salvo que se demuestre lo contrario. Los adenocarcinomas colorrectales del lado izquierdo pueden causar una *hemorragia oculta, un cambio en los hábitos intestinales o dolores cólicos* en el cuadrante inferior izquierdo.

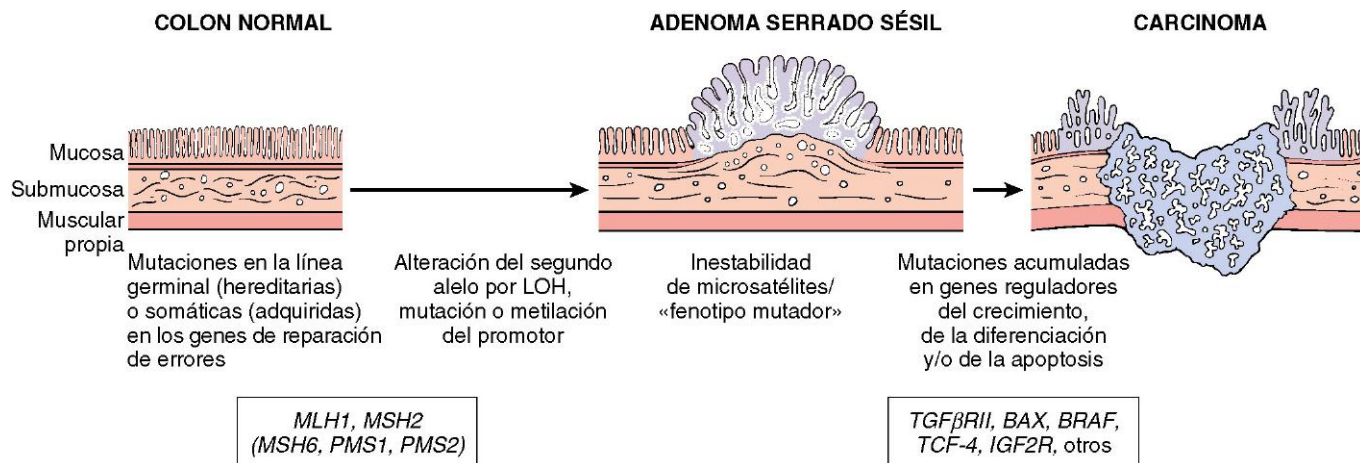


Figura 14-37 Cambios morfológicos y moleculares en la vía de reparación de errores de la carcinogénesis del colon. Los defectos de los genes de reparación de errores provocan inestabilidad de microsatélites y permiten la acumulación de mutaciones en numerosos genes. Si estas mutaciones afectan a genes implicados en la supervivencia y en la proliferación celular, se puede desarrollar un cáncer. LOH, pérdida de heterocigosidad.

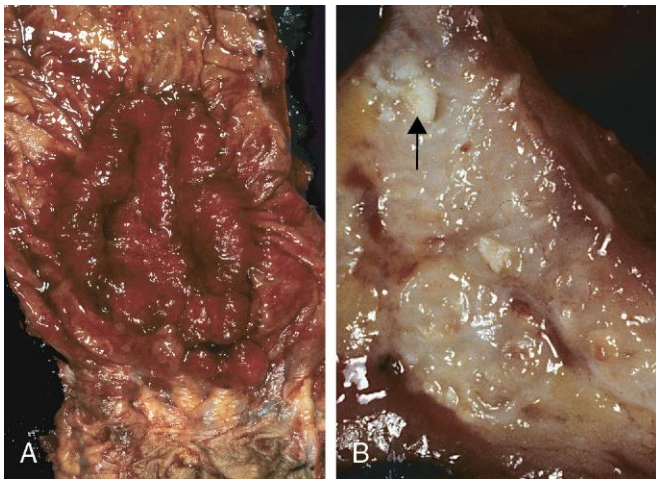


Figura 14-38 Carcinoma colorrectal. **A.** Cálculo rectal circunferencial, ulcerado. Obsérvese la mucosa anal en la parte inferior de la imagen. **B.** Cálculo de colon sigmoide que ha infiltrado la muscular propia hasta alcanzar el tejido adiposo subseroso (izquierda). Se encuentran áreas de necrosis con aspecto similar a la tiza en el seno de la pared del colon (flecha).

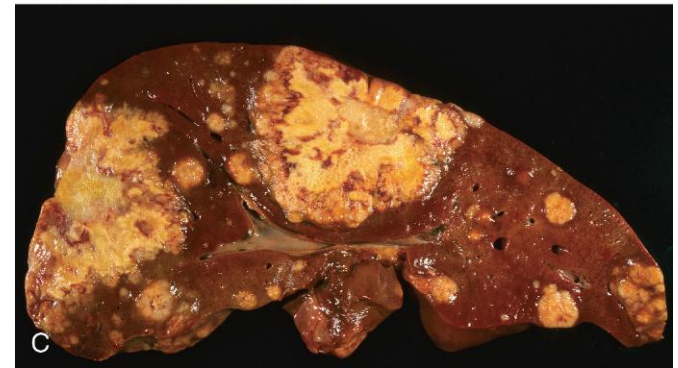
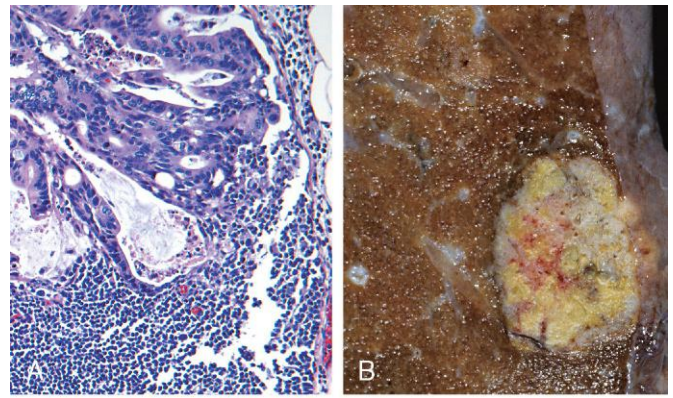


Figura 14-40 Carcinoma colorrectal metastásico. **A.** Metástasis ganglionar. Obsérvese las estructuras glandulares en un seno subcapsular. **B.** Nódulo subpleural solitario de carcinoma colorrectal metastásico al pulmón. **C.** Hígado que muestra dos metástasis grandes y muchas de menor tamaño. Obsérvese la necrosis central en las metástasis.

Aunque los tumores poco diferenciados y mucinosos se asocian a un pronóstico malo, los dos factores pronósticos más importantes son la profundidad de la infiltración y la presencia o no de metástasis ganglionares. La infiltración de la muscular propia reduce de forma significativa la supervivencia, pero todavía disminuye más cuando existen metástasis ganglionares (fig. 14-40, A). Estos factores fueron reconocidos inicialmente por Dukes y Kirklin, y son la base del sistema de clasificación (tabla 14-8) y estadificación TNM (del inglés *tumor-node-metastasis*, «tumor-ganglio-metástasis») (tabla 14-9) del American Joint Committee on Cancer. Sin embargo, independientemente del estadio, algunos pacientes con escasas metástasis evolucionan bien durante años después de que se les extirpan los nódulos tumorales metastásicos. Esta observación vuelve a poner de manifiesto la heterogeneidad clínica y molecular de los carcinomas colorrectales. Las metástasis pueden

afectar a los ganglios regionales, a los pulmones (fig. 14-40, B) y a los huesos, pero, dado el drenaje portal, el hígado es el asiento más frecuente de las metástasis (fig. 14-40, C). El recto no es drenado a través de la circulación portal, de forma que las metástasis de los carcinomas originados en la región anal suelen evitar el hígado.

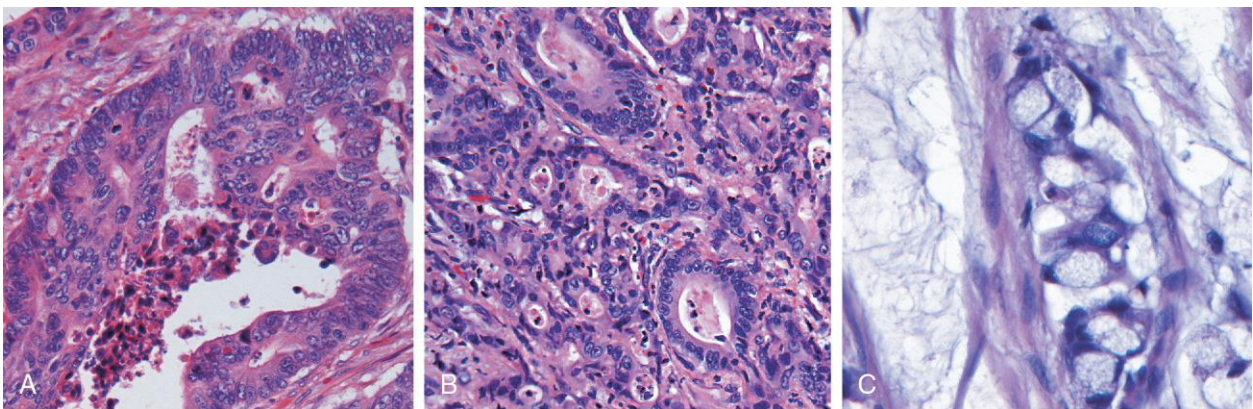


Figura 14-39 Aspecto histológico de un carcinoma colorrectal. **A.** Adenocarcinoma bien diferenciado. Obsérvese los núcleos alargados e hiper-cromáticos. Es típica la presencia de restos necróticos en la luz glandular. **B.** El adenocarcinoma poco diferenciado forma pocas glándulas y está constituido, principalmente, por nidos infiltrantes de células tumorales. **C.** Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello y cúmulos de mucina extracelular.

Tabla 14-8 Clasificación TNM (del inglés *tumor-node-metastasis*, «tumor-ganglio-metástasis») del AJCC para el carcinoma colorrectal

Nombre	Descripción
Tumor	
Tis	Displasia <i>in situ</i> o carcinoma intramucoso
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia, sin atravesarla
T3	El tumor atraviesa toda la muscular propia
T4	El tumor invade los órganos adyacentes o el peritoneo visceral
Ganglios linfáticos regionales	
NX	No se pueden valorar los ganglios
N0	Ausencia de metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios regionales
N2	Metástasis en 4 o más ganglios regionales
Metástasis a distancia	
MX	No se pueden valorar las metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia o diseminación a órganos abdominales

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Tabla 14-9 Estadificación del AJCC para el cáncer colorrectal y supervivencia

Estadio*	Criterios TNM			Supervivencia a los 5 años (%)
	T	N	M	
I	T1,T2	N0	M0	74
II	IIA T3	N0	M0	67
	IIB T4	N0	M0	59
III	IIIA T1,T2	N1	M0	73
	IIIB T3,T4	N1	M0	46
	IIIC Cualquier T	N2	M0	28
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	6

*La estadificación del cáncer colorrectal se hace según la clasificación TNM (v. tabla 14-8). Por ejemplo, un tumor T3 sin metástasis ganglionares o a distancia se clasifica como estadio IIA y se asocia a una supervivencia a los 5 años del 67%.

AJCC, American Joint Committee on Cancer; TNM, *tumor-node-metastasis*.

RESUMEN

Pólipos, adenomas y adenocarcinomas de colon

- Los **pólipos intestinales** se clasifican en no neoplásicos y neoplásicos. Los primeros se subclasifican, a su vez, en inflamatorios, hamartomatosos o hiperplásicos.
- Los **pólipos inflamatorios** son resultado de ciclos crónicos de lesión y cicatrización.
- Los **pólipos hamartomatosos** pueden ser esporádicos o aparecer como parte de una enfermedad genética. En este último caso, suelen asociarse a un aumento del riesgo de que malignicen.
- Los pólipos hiperplásicos son proliferaciones epiteliales benignas, que suelen afectar al colon izquierdo y el recto. Su origen no es reactivo, a diferencia de los pólipos hiperplásicos gástricos; no tienen potencial maligno y se deben diferenciar de los **adenomas serrados sésiles**.
- Los pólipos neoplásicos epiteliales benignos de los intestinos se llaman **adenomas**. La característica de estas lesiones, que son precursoras de los adenocarcinomas de colon, es la displasia citológica.
- A diferencia de los adenomas tradicionales, los **adenomas serrados sésiles** no muestran displasia citológica y comparten rasgos morfológicos con los pólipos hiperplásicos.
- La **FAP** y el **CCRHN** son las formas más frecuentes de cáncer de colon familiar. La FAP se debe a mutaciones de *APC*, y los pacientes típicos tienen más de 100 adenomas y desarrollan cáncer antes de los 30 años de edad.
- El **CCRHN** se debe a mutaciones de los genes de reparación de errores del ADN. Los pacientes con CCRHN muestran muchos menos pólipos y presentan cáncer a una edad más avanzada que aquellos con FAP típica, aunque antes que los sujetos con un cáncer de colon esporádico.
- La FAP y el CCRHN son ejemplos de dos vías distintas de transformación neoplásica, implicadas ambas en los cánceres de colon esporádicos.
- La inmensa mayoría de los cánceres de colon son adenocarcinomas. Los dos factores pronósticos más importantes son la **profundidad de la infiltración** y la presencia o ausencia de **metástasis ganglionares**.

APÉNDICE

El apéndice es un divertículo verdadero normal del ciego. Igual que cualquier divertículo, tiende a inflamarse de forma aguda y crónica, y la apendicitis aguda es una entidad relativamente frecuente. Otras lesiones, incluidos tumores, también pueden afectar al apéndice, pero son mucho menos habituales.

APENDICITIS AGUDA

La apendicitis aguda es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, pero puede afectar a cualquier grupo de edad. El riesgo durante toda la vida de sufrir apendicitis es del 7% y los hombres se afectan ligeramente más que las mujeres. A pesar de la prevalencia de la apendicitis aguda, es difícil confirmar el diagnóstico antes de proceder a la cirugía, y este proceso se

puede confundir con la linfadenitis mesentérica (que se debe sobre todo a una infección por *Yersinia* no diagnosticada o a una enterocolitis vírica), con la salpingitis aguda, con un embarazo ectópico, con dolor en la ovulación (*mittelschmerz*) y con un divertículo de Meckel.

PATOGENIA

Se cree que la apendicitis aguda se inicia por el aumento progresivo de la presión intraluminal, que compromete el flujo de salida venoso. En el 50-80% de los casos, la apendicitis aguda se asocia a una obstrucción evidente de la luz, en general por una pequeña masa de heces a modo de cálculo o **fecalito** o,

con menos frecuencia, por un cálculo biliar, un tumor o una masa de gusanos. La lesión isquémica y la estasis del contenido luminal, que inducen la proliferación de bacteriana, activan respuestas inflamatorias, como un edema tisular e infiltrados neutrófilos en la luz, la pared muscular y los tejidos blandos periapendiculares.

MORFOLOGÍA

En la apendicitis aguda precoz, los vasos subserosos aparecen congestivos y se observa un modesto infiltrado neutrófilo perivascular en todas las capas de la pared. La reacción inflamatoria transforma la serosa brillante normal en una superficie eritematosa granular de aspecto mate. Aunque con frecuencia se reconocen neutrófilos en la mucosa y ulceraciones superficiales focales, estos hallazgos son inespecíficos y, para poder diagnosticar una apendicitis aguda, es necesario evidenciar un infiltrado neutrófilo de la muscular propia. En los casos más graves, es posible que se formen abscesos focales en el interior de la pared (**apendicitis aguda supurativa**), que pueden progresar hasta generar áreas extensas de ulceración hemorrágica y necrosis gangrenosa hasta alcanzar la serosa, en el cuadro denominado **apendicitis aguda gangrenosa**, que, con frecuencia, se asocia a rotura y peritonitis supurativa.

Características clínicas

Es típico que la apendicitis aguda precoz ocasione un dolor periumbilical, que se acaba localizando en el cuadrante inferior derecho, y se asocia a náuseas, vómitos, febrícula y leucocitosis leve. Un hallazgo físico característico es el *signo de McBurney*, que consiste en una profunda hipersensibilidad que se detecta en un punto situado a dos tercios de la distancia entre el ombligo y la espina ilíaca anterosuperior derecha (punto de McBurney). Sin embargo, no es raro que estos signos y síntomas falten, lo que dificulta establecer el diagnóstico clínico.

TUMORES APENDICULARES

El tumor apendicular más frecuente es el *carcinoide*. Se suele descubrir de forma incidental en el momento de la cirugía o al analizar un apéndice resecado. Esta neoplasia se suele localizar en la punta distal del apéndice, donde ocasiona una tumefacción sólida y bulbosa de 2-3 cm de diámetro. Aunque puede ser evidente la extensión intramural y transmural, las metástasis ganglionares son muy poco habituales y la diseminación a distancia es excepcional. Los *adenomas* convencionales o los *adenocarcinomas no productores de mucina* se pueden localizar también en el apéndice, y causar obstrucción y un aumento de tamaño del mismo, que se confunde con una apendicitis aguda. El *mucocoele*, que es un apéndice dilatado por mucina, se puede deber sencillamente a una obstrucción apendicular que alberga mucina densa o relacionarse con un *cistoadenoma mucinoso* o un *cistoadenocarcinoma mucinoso*. En este último caso, la infiltración de la pared apendicular puede ocasionar la diseminación intraperitoneal y la proliferación. En las mujeres, los implantes peritoneales generados por este mecanismo pueden confundirse con un tumor mucinoso de ovario. En los casos más avanzados, el abdomen se llena de una mucina semisólida y tenaz, en un proceso llamado *seudomixoma peritoneal*. Esta enfermedad intraperitoneal diseminada se puede controlar durante años realizando cirugías repetidas de reducción de masa, aunque la mayor parte de los casos acaban siendo mortales.

RESUMEN

Apéndice

- La *apendicitis aguda* es más frecuente en los niños y adolescentes. Parece que se inicia por un aumento de la presión intraluminal secundario a la obstrucción de la luz apendicular, lo que compromete el flujo de salida venoso.
- El tumor apendicular más frecuente es el *carcinoide*.
- La presentación clínica del *adenocarcinoma apendicular* puede resultar indistinguible de una apendicitis aguda.

BIBLIOGRAFÍA

CAVIDAD ORAL

- Hennessey PT, Westra WH, Califano JA: Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res* 88:300, 2009. [Descripción de los cánceres de cabeza y cuello asociados a VPH.]
- Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH: The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 11:9, 2011. [Exposición actualizada sobre la biología molecular del cáncer de cabeza y cuello.]
- Leivo I: Insights into a complex group of neoplastic disease: advances in histopathologic classification and molecular pathology of salivary gland cancer. *Acta Oncol* 45:662, 2006. [Buena revisión sobre el espectro histológico de los tumores de las glándulas salivales.]

ESÓFAGO

- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al: Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 128:3, 2011. [La definición diagnóstica más actualizada y recomendaciones terapéuticas para la esofagitis eosinófila.]
- Sharma P: Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 361:2548, 2009. [Revisión exhaustiva sobre el esófago de Barrett.]

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL ESTÓMAGO

- Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE: Peptic ulcer disease. *Lancet* 374:1449, 2009. [Resumen de las ideas actuales sobre la enfermedad ulcerosa péptica.]
- Mills JC, Shivasani RA: Gastric epithelial stem cells. *Gastroenterology* 140:412, 2011. [Buena exposición sobre las estirpes celulares y las vías de diferenciación del epitelio gástrico.]
- Polk DB, Peek RM, Jr: *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010. [Buena revisión sobre H. pylori y los mecanismos mediante los cuales se relaciona con el cáncer gástrico.]

NEOPLASIAS GÁSTRICAS

- Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS: Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 137:824, 2009. [Metaanálisis de más de 15.000 cánceres gástricos en los que se ha determinado el ARN del VEB.]
- Polk DB, Peek RM, Jr: *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer* 10:403, 2010. [Buena revisión sobre H. pylori y los mecanismos mediante los cuales se relaciona con el cáncer gástrico.]
- Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, et al: Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:336, 2010. [Descripción de la patogenia del linfoma gástrico de MALT.]

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

- Kapur RP: Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. *Semin Pediatr Surg* 18:212, 2009. [Revisión sobre la etiología y el diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung.]
- Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, et al: Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 13:407, 2009. [Explicación de la clasificación de la hernia abdominal.]

TRASTORNOS VASCULARES

- Barnert J, Messmann H: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:637, 2009. [Buena exposición sobre el abordaje clínico de la hemorragia digestiva baja.]
- Colgan SP, Taylor CT: Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:281, 2010. [Revisión de los fenómenos de transmisión de señales que se activan por la hipoxia intestinal.]
- Sneide EB, Maykel JA: Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am* 90:17, 2010. [Revisión de orientación clínica sobre las hemorroides.]

DIARREA POR MALABSORCIÓN

- Khan S, Chang L: Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:565, 2010. [Revisión reciente sobre la EII.]
- Moore SR, Lima NL, Soares AM, et al: Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology* 139:1156, 2010. [Estudio detallado sobre la enteropatía de origen medioambiental.]
- Pardi DS, Kelly CP: Microscopic colitis. *Gastroenterology* 140:1155, 2011. [Revisión sobre la colitis colágena y linfocítica.]
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D: Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 137:1912, 2009. [Reciente revisión sobre la enfermedad celíaca.]
- Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med* 152:792, 2010. [Conferencia de consenso sobre la intolerancia a la lactosa.]

ENTEROCOLITIS INFECCIOSA

- Barton Behravesh C, Mody RK, Jungk J, et al: 2008 outbreak of *Salmonella* Saintpaul infections associated with raw produce. *N Engl J Med* 364:918, 2011. [Análisis de una epidemia de Salmonella.]
- John TJ, Dandona L, Sharma VP, Kakkar M: Continuing challenge of infectious diseases in India. *Lancet* 377:252, 2011. [Revisión de las infecciones entéricas en la India.]
- Kirkpatrick BD, Tribble DR: Update on human *Campylobacter jejuni* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 27:1, 2011. [Reciente revisión de la gastroenteritis por Campylobacter.]
- Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al: The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* 467:711, 2010. [Análisis detallado de la función de la toxina en la patogenia de C. difficile.]
- Navaneethan U, Giannella RA: Infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 27:66, 2011. [Buena revisión sobre la colitis infecciosa.]
- Prince Christopher RH, David KV, John SM, Sankarapandian V: Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 1CD006784, 2010. [Metaanálisis sobre la eficacia de los antibióticos en la disentería.]
- van Lieshout L, Verweij JJ: Newer diagnostic approaches to intestinal protozoa. *Curr Opin Infect Dis* 23:488, 2010. [Reciente revisión sobre las herramientas diagnósticas en evolución.]

DIVERTICULITIS DEL SIGMA

- Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, et al: Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg* 97:952, 2010. [Evaluación del pronóstico tras episodios agudos de diverticulitis.]
- Hall J, Hammerich K, Roberts P: New paradigms in the management of diverticular disease. *Curr Probl Surg* 47:680, 2010. [Reciente revisión de los abordajes de la diverticulosis y del tratamiento de la diverticulitis.]

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

- Abraham C, Cho JH: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 361:2066, 2009. [Completa revisión sobre los mecanismos y genómicas de la EII.]
- Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 361:2033, 2009. [Identificación de las mutaciones del receptor para IL-10 en un subgrupo de pacientes con colitis ulcerosa.]
- Goel GA, Kandiel A, Achkar JP, Lashner B: Molecular pathways underlying IBD-associated colorectal neoplasia: therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 106:719, 2011. [Buena revisión del cáncer asociado a la colitis.]
- Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* 28:573, 2010. [Revisión de los mecanismos inmunitarios en la EII.]
- Marchiando AM, Graham WV, Turner JR: Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol* 5:119, 2010. [Revisión de la función de la barrera epitelial intestinal, y sus implicaciones en la EII y otros trastornos.]
- Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, et al: Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 17:1792, 2011. [Buena exposición sobre los estímulos ambientales que desencadenan la EII.]
- Turner JR: Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:799, 2009. [Análisis de las interacciones inmunitarias epiteliales en la enfermedad digestiva.]

PÓLIPOSY NEOPLASIAS DEL COLON

- Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 59:975, 2010. [Revisión de la etiología y del tratamiento de la enfermedad de Peutz-Jeghers.]
- Boland CR, Goel A: Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 138:2073, 2010. [Exposición sobre la vía de inestabilidad de microsatélites en el cáncer de colon.]
- Hardwick JC, Kodach LL, Offerhaus GJ, van den Brink GR: Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 8:806, 2008. [Buena revisión sobre las vías de transmisión de señales en el cáncer de colon.]
- Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW: Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138:2044, 2010. [Revisión exhaustiva de los síndromes de cáncer de colon.]
- Jass JR: Colorectal polyposis: from phenotype to diagnosis. *Pathol Res Pract* 204:431, 2008. [Revisión de orientación morfológica de los síndromes polipósicos.]
- Noffsinger AE: Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 4:343, 2009. [Revisión detallada de los adenomas serrados sésiles y los mecanismos por los cuales se desarrollan y progresan.]
- Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 138:2059, 2010. [Revisión de la genética del cáncer de colon.]

APÉNDICE

- Cartwright SL, Knudson MP: Evaluation of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician* 77:971, 2008. [Abordaje orientado clínicamente del abdomen agudo.]
- Deschamps L, Couvelard A: Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 134:871, 2010. [Revisión patológica de los tumores carcinoides apendiculares.]
- Tang LH: Epithelial neoplasms of the appendix. *Arch Pathol Lab Med* 134:1612, 2010. [Revisión de los cánceres de apéndice.]

Hígado, vesícula biliar y vía biliar

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

HÍGADO 603

Síndromes clínicos 604

Insuficiencia hepática 604

Ictericia y colestasis 605

Encefalopatía hepática 606

Cirrosis 607

Hipertensión portal 608

Derivación portosistémica 609

Hepatopatías asociadas a fármacos
o inducidas por toxinas 610

Hepatitis aguda y crónica 611

Hepatitis vírica 614

Otras infecciones víricas hepáticas 620

Hepatitis autoinmunitaria 620

Lesiones mediadas por fármacos o toxinas
que recuerdan a la hepatitis 621

Hígado graso de origen alcohólico
y no alcohólico 621

Hepatopatía alcohólica 623

Hígado graso no alcohólico 625

Lesiones mediadas por fármacos/toxinas
con esteatosis 625

Hepatopatía colestásica 626

Colestasis neonatal 626

Colestasis de la septicemia 626

Cirrosis biliar primaria 627

Colangitis esclerosante primaria 628

Colestasis inducida por fármacos/
toxinas 629

Enfermedades metabólicas
hereditarias 629

Hemocromatosis 629

Enfermedad de Wilson 630

Deficiencia de α_1 -antitripsina 631

Trastornos circulatorios 632

Alteraciones del flujo sanguíneo que llega
al hígado 632

Alteraciones del flujo sanguíneo a través
del hígado 633

Obstrucción del flujo venoso de salida
hepático 634

Otras enfermedades inflamatorias
e infecciosas 635

Abscesos hepáticos 635

Enfermedad granulomatosa 635

Tumores y nódulos hepáticos 635

Tumores benignos 635

Lesiones precursoras del carcinoma
hepatocelular 636

Carcinomas hepatocelulares 637

**TRASTORNOS DE LA VESÍCULA
BILIAR Y DE LA VÍA BILIAR
EXTRAHEPÁTICA 639**

Enfermedades de la vesícula biliar 639

Colelitiasis (cálculos vesiculares) 639

Colecistitis 641

Trastornos de la vía biliar
extrahepática 642

Coledocolitiasis y colangitis 642

Cirrosis biliar secundaria 642

Atresia biliar 642

Tumores 643

Carcinoma de la vesícula biliar 643

Colangiocarcinomas 643

HÍGADO

El hígado y el árbol y la vesícula biliares, que lo acompañan, se analizan en conjunto por su proximidad anatómica, así como por las interrelaciones funcionales y las características solapadas de algunas enfermedades que afectan a estos órganos. Este capítulo se centra, principalmente, en el hígado, porque tiene con gran diferencia el papel más relevante en la fisiología normal y es origen de numerosas enfermedades.

Situado en el cruce de cambios entre el tubo digestivo y el resto del organismo, el hígado tiene la enorme tarea de mantener la homeostasis del metabolismo corporal. Esta tarea pasa por procesar los aminoácidos, los hidratos de carbono, los lípidos y las vitaminas de la dieta; por sintetizar las proteínas séricas, y por desintoxicar y excretar los productos de desecho endógenos y los xenobióticos hacia la bilis. Por eso, no resulta sorprendente que el hígado sea vulnerable a numerosos tipos de agresiones metabólicas, tóxicas, microbianas y circulatorias. En algunos

casos, el proceso patológico afecta de forma primaria al hígado, mientras que otras veces la afectación hepática es secundaria, con frecuencia en relación con algunas de las enfermedades que afectan al ser humano con más frecuencia, como la insuficiencia cardíaca, la diabetes y las infecciones extrahepáticas.

El hígado dispone de una reserva funcional enorme y se produce cierto grado de regeneración en todas las hepatopatías, salvo en las más fulminantes. La extirpación quirúrgica del 60% del hígado en una persona normal se sigue de una alteración hepática temporal y mínima, y, después, de la recuperación de la mayor parte de su masa mediante regeneración en 4-6 semanas. En las personas que sufren una necrosis hepática masiva, se puede observar una recuperación casi perfecta si el paciente consigue sobrevivir a las agresiones metabólicas causadas por la insuficiencia hepática. La reserva funcional y la capacidad regenerativa del hígado enmascaran, en cierta medida, la repercusión clínica de las lesiones hepáticas precoces. Sin embargo, cuando la enfermedad difusa progresa o se interrumpe el flujo de bilis o la circulación, las consecuencias de las alteraciones de la función hepática se vuelven graves y pueden, incluso, amenazar la vida.

Mostramos nuestro agradecido reconocimiento a los Dres. Jim Crawford y Nelson Fausto por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas.

Tabla 15-1 Consecuencias clínicas de las hepatopatías**Signos característicos de la disfunción hepática grave**

Ictericia y colestasis
 Hipoalbuminemia
 Hiperamonemia
 Hipoglucemia
 Eritema palmar
 Angiomas en araña
 Hipogonadismo
 Ginecomastia
 Pérdida de peso
 Atrofia muscular

Hipertensión portal asociada a cirrosis

Ascitis asociada o no a una peritonitis bacteriana espontánea
 Esplenomegalia
 Varices esofágicas
 Hemorroides
 Cabeza de medusa: piel abdominal

Complicaciones de la insuficiencia hepática

Coagulopatía
 Encefalopatía hepática
 Síndrome hepatorenal
 Hipertensión portal pulmonar
 Síndrome hepatopulmonar

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los principales síndromes clínicos asociados a hepatopatías son la insuficiencia hepática, la cirrosis, la hipertensión portal y la colestasis. Estos trastornos se relacionan con unas manifestaciones clínicas características (tabla 15-1) y se debe realizar una batería de pruebas de laboratorio para diagnosticarlos (tabla 15-2), entre las cuales la prueba de referencia es la biopsia hepática.

Tabla 15-2 Valoración de laboratorio de las hepatopatías

Tipo de prueba	Determinación sérica*
Integridad de los hepatocitos	Enzimas hepatocelulares citosólicas [†] <i>Aspartato aminotransferasa sérica (AST)</i> <i>Alanina aminotransferasa sérica (ALT)</i> <i>Lactato deshidrogenasa sérica (LDH)</i>
Función excretora biliar	Sustancias que se secretan en la bilis [‡] <i>Bilirrubina sérica</i> <i>Total: no conjugada más conjugada</i> <i>Directa: solo conjugada</i> <i>δ: unida de forma covalente a la albúmina</i> <i>Bilirrubina urinaria</i> <i>Ácidos biliares séricos</i> Enzimas de la membrana plasmática [†] (por lesiones en el canalículo biliar) <i>Fosfatasa alcalina sérica</i> <i>γ-glutamyl transpeptidasa sérica</i> <i>5'-nucleotidasa sérica</i>
Función de los hepatocitos	Proteínas secretadas hacia la sangre <i>Albúmina sérica</i> [‡] <i>Tiempo de protrombina</i> [†] (factores V, VII, X, protrombina, fibrinógeno) Metabolismo de los hepatocitos <i>Amoniaco sérico</i> [‡] Prueba de aminopirina en aliento (desmetilación hepática) Eliminación de galactosa (inyección intravenosa)

*Las pruebas realizadas con más frecuencia se indican con cursiva.

[†]El incremento indica hepatopatía.

[‡]La disminución indica hepatopatía.

Insuficiencia hepática

La consecuencia clínica más grave de una hepatopatía es la insuficiencia hepática. En general, aparece como punto final de una lesión hepática progresiva, bien mediante la destrucción insidiosa en sacabocados de los hepatocitos o por ondas repetidas de lesión parenquimatosa sintomática. Con menos frecuencia, la insuficiencia hepática aparece debido a una destrucción masiva súbita. Sea cual sea la secuencia, se debe perder el 80-90% de la función hepática antes de que se observe una insuficiencia hepática. En muchos casos, el equilibrio se ve empujado hacia la descompensación por trastornos o acontecimientos intercurrentes que aumentan las exigencias sobre el hígado y entre los que se pueden citar las infecciones sistémicas, los trastornos electrolíticos, la cirugía mayor, la insuficiencia cardíaca y la hemorragia digestiva.

Los patrones de lesión responsables de insuficiencia hepática se engloban en una de tres categorías:

- *Insuficiencia hepática aguda con necrosis hepática masiva.* Se suele deber a una *hepatitis vírica* o por *fármacos*, y este cuadro de insuficiencia hepática aguda alude a un fracaso hepático clínico que evoluciona desde la aparición de los síntomas a la encefalopatía hepática en 2-3 semanas. Cuando el proceso evoluciona en 3 meses, se habla de insuficiencia subaguda. *El correlato histológico de la insuficiencia hepática aguda es la necrosis hepática masiva*, sea cual sea su causa. Es un trastorno poco frecuente, con riesgo vital, que, a menudo, obliga al trasplante hepático.
- *Hepatopatía crónica.* Esta es la forma más frecuente de insuficiencia hepática y es el punto final de muchas lesiones hepáticas irreversibles crónicas. Aunque en la hepatopatía crónica terminal se afectan todos los componentes estructurales del hígado, los procesos que inician y mantienen la lesión crónica hepática se pueden clasificar en primariamente hepatocíticos (o *parenquimatosos*), biliares o vasculares. Independientemente de los factores desencadenantes, las lesiones crónicas hepáticas suelen culminar en una cirrosis, como se describe más adelante.
- *Disfunción hepática sin necrosis franca.* Con menos frecuencia que las entidades comentadas antes, los hepatocitos pueden ser viables, pero incapaces de realizar su función metabólica normal. Esta situación se asocia, sobre todo, a las lesiones mitocondriales del síndrome de Reye, hígado graso agudo del embarazo y algunas lesiones mediadas por toxinas o fármacos.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática secundaria a una hepatopatía crónica son las mismas independientemente de la causa responsable. La *ictericia* es un hallazgo casi invariable. Las alteraciones en la síntesis y secreción de albúmina en el hígado provocan una *hipoalbuminemia*, que predispone al edema periférico. La *hiperamoniemia* se explica por alteraciones en la función del ciclo de la urea hepático. Entre los signos y síntomas de la hepatopatía crónica se encuentran *eritema palmar* (reflejo de la vasodilatación local) y *angiomas en araña* de la piel. Cada angioma es una arteriola central pulsátil dilatada, a partir de la cual se irradian unos vasos pequeños. Se pueden producir también alteraciones en el metabolismo de los estrógenos, con la consiguiente hiperestrogenemia, que provoca *hipogonadismo* y *ginecomastia* en los hombres. La insuficiencia hepática aguda puede manifestarse con ictericia o encefalopatía, pero, en la exploración física, es notable la ausencia de los demás estigmas de las hepatopatías crónicas.

La insuficiencia hepática pone en riesgo la vida por diversos motivos. La acumulación de metabolitos tóxicos puede asociarse

a efectos sistémicos, y los pacientes son muy susceptibles a presentar insuficiencia de múltiples sistemas orgánicos. Por eso, la insuficiencia respiratoria con neumonía y la septicemia pueden causar una insuficiencia renal, la cual provoca la muerte de muchos pacientes con insuficiencia hepática. Se desarrolla una *coagulopatía* secundaria a las alteraciones en la síntesis hepática de los factores de la coagulación de la sangre. La consiguiente tendencia al sangrado puede provocar una hemorragia digestiva o sangrados en distintas zonas. La absorción intestinal de sangre ocasiona una carga metabólica para el hígado, que empeora la gravedad de la insuficiencia hepática.

El pronóstico de una insuficiencia hepática florida resulta especialmente malo en las personas que presentan una hepatopatía crónica. Es habitual que tenga lugar un deterioro rápido, y la muerte se produce en semanas a pocos meses en el 80% de los casos. Aproximadamente el 40% de los pacientes con una insuficiencia hepática aguda se recuperan de forma espontánea. Sin embargo, el trasplante hepático puede ser curativo en la insuficiencia hepática aguda o crónica. A continuación, se describen los trastornos que contribuyen a la elevada morbilidad e incluso mortalidad asociadas a la hepatopatía grave.

Ictericia y colestasis

La ictericia se debe a la retención de bilis. La formación de bilis en el hígado tiene dos funciones fundamentales. En primer lugar, la bilis es la principal vía de eliminación de la bilirrubina, del exceso de colesterol y de los xenobióticos que no son lo bastante hidrosolubles para ser eliminados por la orina. En segundo lugar, las sales biliares secretadas y las moléculas de fosfolípidos favorecen la emulsión de las grasas de la dieta en la luz del intestino. La formación de bilis es un proceso complejo y se altera con facilidad en diversas lesiones hepáticas. Por tanto, la *ictericia*, que es una decoloración amarillenta de la piel y de las escleróticas, aparece cuando la retención sistémica de bilirrubina determina unas concentraciones séricas superiores a 2mg/dl (las concentraciones normales en adultos son inferiores a 1,2mg/dl). La *colestasis* se define como la retención sistémica no solo de bilirrubina sino también de otros solutos eliminados por la bilis (sobre todo sales biliares y colesterol).

Bilirrubina y ácidos biliares

La bilirrubina es el producto final de la degradación del hemo (fig. 15-1). La mayor parte de la producción diaria (0,2-0,3 g) se debe a la rotura de los eritrocitos viejos en los fagocitos mononucleares, y el resto procede, sobre todo, del recambio de las hemoproteínas hepáticas. Una destrucción excesiva de los precursores eritroides en la médula ósea secundaria a la apoptosis intramedular (eritropoyesis ineficaz) es una causa importante de ictericia en los trastornos hematológicos (v. capítulo 11). Independientemente de la fuente, la hemo oxigenasa oxida el hemo a biliverdina, que es reducida a bilirrubina por la biliverdina reductasa. La biliverdina así formada fuera del hígado en las células del sistema mononuclear fagocítico (incluido el bazo) es liberada y se une a la albúmina sérica.

El procesamiento hepatocelular de la bilirrubina sigue la siguiente secuencia:

1. Captación mediada por transportador en la membrana del sinusoide
2. Unión a las proteínas citosólicas y llegada al retículo endoplásmico
3. Conjugación con una o dos moléculas de ácido glucurónico mediante la bilirrubina uridina difosfato-glucuronosil-transferasa
4. Excreción de los glucurónidos de bilirrubina hidrosolubles y no tóxicos hacia la bilis. La mayoría de los glucurónidos de bilirrubina son desconjugados por las β -glucuronidasas

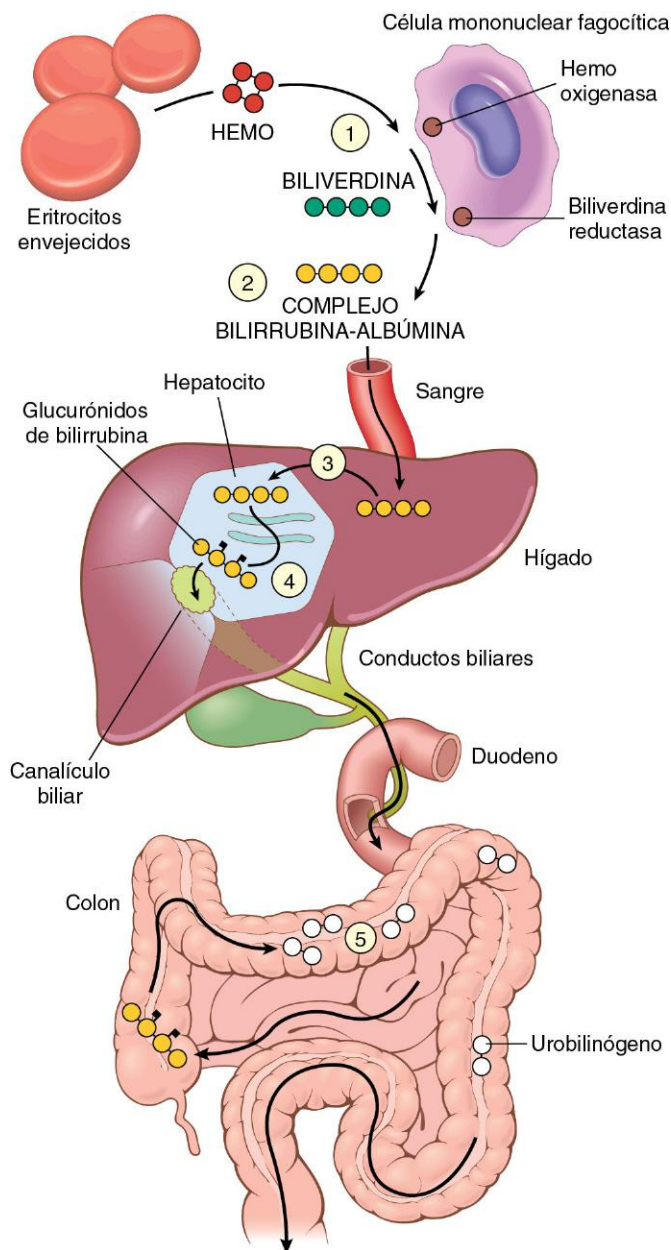


Figura 15-1 Metabolismo y eliminación de la bilirrubina. 1. La producción normal de bilirrubina (0,2-0,3 g/día) se debe, principalmente, a la degradación de los eritrocitos circulantes envejecidos, con una contribución menor por la degradación de las proteínas tisulares que contienen hemo. 2. La bilirrubina extrahepática se liga a la albúmina sérica y es transportada al hígado. 3 y 4. La captación hepatocelular (3) y la glucuronidación (4) por la glucuroniltransferasa en los hepatocitos dan lugar a los monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina, que son hidrosolubles y son excretados con facilidad hacia la bilis. 5. La bilirrubina es desconjugada y degradada a urobilinógenos incoloros por las bacterias intestinales. Los urobilinógenos y el residuo de los pigmentos intactos son excretados en las heces, con cierto grado de reabsorción y reexcreción hacia la bilis.

bacterianas intestinales y son degradados a urobilinógenos incoloros. Los urobilinógenos y el residuo de pigmento intacto son excretados en las heces. Aproximadamente el 20% de los urobilinógenos son reabsorbidos en el íleon y el colon, regresan al hígado y son nuevamente excretados con rapidez hacia la bilis. Los ácidos biliares conjugados y no conjugados también son reabsorbidos en el íleon y vuelven al hígado mediante la *circulación enterohepática*.

PATOGENIA

En el adulto normal, la velocidad de producción de bilirrubina sistémica es igual que la de captación hepática, conjugación y excreción biliar. Se produce ictericia cuando se rompe el equilibrio entre la producción y la eliminación de bilirrubina; los principales trastornos responsables se resumen en la *tabla 15-3*. Más de un mecanismo puede influir en la aparición de la ictericia, sobre todo en la hepatitis en la que se puede producir un exceso de bilirrubina conjugada y no conjugada. En la enfermedad grave las concentraciones de bilirrubina pueden alcanzar 30-40 mg/dl.

De las distintas causas de ictericia, las más frecuentes son la hepatitis, la obstrucción al flujo de bilis (descrita más adelante en este capítulo) y la anemia hemolítica (v. *capítulo 11*). Dado que la maquinaria hepática para la conjugación y la excreción de la bilirrubina no madura por completo hasta las 2 semanas de vida, casi todos los recién nacidos desarrollan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve y temporal, denominada **ictericia neonatal** o ictericia fisiológica del recién nacido.

Asimismo, la ictericia se puede asociar a errores congénitos del metabolismo, entre otros:

- **Síndrome de Gilbert**, un proceso relativamente frecuente (7% de la población), benigno y algo heterogéneo, de tipo hereditario, que se manifiesta con una hiperbilirrubinemia no conjugada leve fluctuante. La causa principal es una reducción de las concentraciones hepáticas de glucuroniltransferasa, que se deben a una mutación del gen que la codifica; los polimorfismos del gen pueden influir en la expresión variable de esta enfermedad. **La hiperbilirrubinemia no se asocia a morbilidad alguna.**
- **Síndrome de Dubin-Johnson**, debido a un defecto autosómico recesivo en la proteína de transporte responsable

de la excreción hepatocelular de los glucurónidos de bilirrubina a través de la membrana canalicular. Los pacientes afectados presentan una hiperbilirrubinemia conjugada. Aunque tienen un hígado con una pigmentación muy oscura (por los metabolitos de la adrenalina polimerizados, no por la bilirrubina) y hepatomegalia, en estos sujetos no se observan alteraciones funcionales.

La colestasis, que se debe a una alteración del flujo de la bilis por disfunción hepatocelular o en relación con una obstrucción biliar intrahepática o extrahepática, también puede producir una ictericia. Sin embargo, en ocasiones el síntoma de presentación es el *prurito*, sobre cuya patogenia siguen existiendo dudas. Los *xantomas cutáneos* (acumulaciones focales de colesterol) aparecen en algunos pacientes, y son secundarios a hiperlipidemia y alteraciones en la excreción del colesterol. *Un hallazgo de laboratorio característico es el aumento de la fosfatasa alcalina sérica*, una enzima presente en el epitelio del conducto biliar y la membrana canalicular de los hepatocitos. En otros muchos tejidos se suele expresar una isoenzima distinta de la fosfatasa alcalina, como sucede en el hueso, y por eso se debe comprobar el origen hepático de la misma. La reducción del flujo de bilis también ocasiona una mala absorción intestinal, con absorción inadecuada de las vitaminas liposolubles A, D y K.

La obstrucción biliar extrahepática suele ser subsidiaria de tratamiento quirúrgico. Por el contrario, la colestasis secundaria a una enfermedad del árbol biliar intrahepático o a una insuficiencia secretora hepatocelular (procesos denominados, en conjunto, *colestasis intrahepática*) no puede ser tratada quirúrgicamente (salvo que se realice un trasplante) y la situación del paciente se puede agravar con una cirugía. Por eso, *existe cierta urgencia en aclarar la causa de la ictericia y la colestasis*.

Tabla 15-3 Principales causas de ictericia

Predominio de la hiperbilirrubinemia no conjugada

Producción excesiva de bilirrubina

Anemias hemolíticas

Reabsorción de sangre por hemorragia interna (p. ej., sangrado digestivo, hematomas)

Síndromes de eritropoyesis ineficaz (p. ej., anemia perniciosa, talasemia)

Menor captación hepática

Interferencia de los fármacos con los sistemas transportadores de la membrana

Enfermedad hepatocelular difusa (p. ej., hepatitis asociada a virus o fármacos, cirrosis)

Alteraciones de la conjugación de la bilirrubina

Ictericia fisiológica del recién nacido

Predominio de la hiperbilirrubinemia conjugada

Menor excreción hepatocelular

Deficiencia de los transportadores de la membrana canalicular

Disfunción inducida por fármacos de la membrana canalicular (p. ej., anticonceptivos orales, ciclosporina)

Lesión o toxicidad hepatocelular (p. ej., hepatitis asociada a virus o fármacos, nutrición parenteral total, infecciones sistémicas)

Alteraciones intra- o extrahepáticas del flujo biliar

Destrucción inflamatoria de los conductos biliares intrahepáticos (p. ej., cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad del injerto contra el huésped, trasplante hepático); cálculos biliares, carcinoma de páncreas

RESUMEN

Ictericia y colestasis

- La ictericia se manifiesta cuando la retención de bilirrubina se asocia a unas concentraciones séricas superiores a 2 mg/dl.
- La hepatitis y la obstrucción intrahepática o extrahepática del flujo biliar son las causas más frecuentes de ictericia por acumulación de bilirrubina no conjugada.
- Las anemias hemolíticas son la causa más frecuente de ictericia por acumulación de bilirrubina no conjugada.
- La colestasis es una alteración del flujo de la bilis que determina la retención de bilirrubina, ácidos biliares y colesterol.
- La fosfatasa alcalina sérica suele estar aumentada en los procesos que cursan con colestasis.

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática se puede desarrollar con rapidez en la insuficiencia hepática aguda o, de forma insidiosa, en la crónica de evolución gradual asociada a cirrosis. En ambos casos, los pacientes con una encefalopatía hepática presentan un espectro de disfunción cerebral, que va desde sutiles alteraciones de la conducta a confusión importante y estupor, hasta alcanzar el coma profundo y la muerte. Estos cambios pueden evolucionar

en horas o días, como sucede, por ejemplo, en la insuficiencia hepática fulminante, o de forma gradual en los pacientes con una función hepática marginal en relación con una hepatopatía crónica. Los signos neurológicos asociados son fluctuantes y entre ellos se encuentran la rigidez, la hiperreflexia, alteraciones inespecíficas del electroencefalograma y, con menos frecuencia, convulsiones. Es especialmente típica la *asterixis* (también llamada temblor aleteante), que se corresponde con un patrón de movimiento rápido y no rítmico de extensión-flexión de la cabeza y las extremidades, el cual se reconoce con mayor facilidad cuando se mantienen los brazos en extensión con las muñecas en dorsiflexión.

En la mayor parte de los casos solo se reconocen cambios morfológicos menores en el encéfalo, como edema y reacción astrocítica. Parece que dos factores son importantes en la génesis de este trastorno:

- Pérdida grave de la función hepatocelular
- Derivación de la sangre de la circulación portal a la sistémica alrededor del hígado con una enfermedad crónica

En el cuadro agudo, parece clave el aumento del amoníaco en sangre, que altera la función neuronal y facilita el edema cerebral generalizado. En los cuadros crónicos, la disfunción neuronal está relacionada con una alteración de la producción de neurotransmisores, sobre todo el ácido γ -aminobutírico (GABA) monoaminérgico opioide y el sistema de endocannabinoides.

Cirrosis

La cirrosis es una de las 10 causas más importantes de muerte en los países occidentales. Sus principales causas son las infecciones víricas crónicas, la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica (EHNA), las enfermedades autoinmunitarias que afectan a los hepatocitos y/o los conductos biliares, y la sobrecarga de hierro. La cirrosis se define como *un proceso difuso caracterizado por fibrosis y la alteración de la arquitectura normal del hígado para formar nódulos estructuralmente anómalos*. Las principales características son, por definición, que no es focal y que afecta a la mayor parte (si no a todo) del hígado afectado, incluidos:

- *Tabiques fibrosos*, en forma de bandas delicadas o cicatrices amplias alrededor de múltiples lobulillos adyacentes. La fibrosis de larga evolución suele ser irreversible siempre que persista la enfermedad o existan derivaciones vasculares extensas en relación con la enfermedad, aunque es posible la regresión cuando se revierte la causa de la hepatopatía de base.
- *Nódulos parenquimatosos*, cuyo tamaño oscila desde muy pequeños (menos de 3 mm de diámetro —micronódulos—) a grandes nódulos (mayores de 1 cm —macronódulos—), rodeados por estas bandas fibrosas. Los hepatocitos de estos nódulos proceden de dos orígenes: 1) hepatocitos de larga evolución preexistentes, los cuales, cuando se ha establecido la cirrosis, muestran rasgos de senescencia por replicación, y 2) hepatocitos de nueva formación, que se pueden replicar y que derivan de las células madre/progenitoras que se encuentran adyacentes a los conductos de Hering y los pequeños conductillos biliares —el nicho de células madre hepatobiliar—. Estas células madre/progenitoras pueden ser responsables también de las *reacciones ductulares* que se encuentran en la periferia de la mayoría de los nódulos cirróticos, en los que se produce la unión entre el parénquima y la cicatriz estromal, y que se asocian a células endoteliales, miofibroblastos y células inflamatorias proliferativas.

No existe ninguna clasificación satisfactoria para la cirrosis, salvo la que especifica la posible etiología. Tras descartar todas las causas conocidas, aproximadamente el 10% de los casos siguen correspondiendo a cirrosis criptógenas, aunque en estos

últimos años la mayor parte de los casos de este grupo han pasado a considerarse EHNA «quemadas». A continuación, se describen algunos principios generales y, posteriormente, se analizan las características de cada tipo de cirrosis en la revisión pertinente de cada trastorno.

PATOGENIA

Tres procesos son fundamentales en la patología de la cirrosis: muerte de los hepatocitos, depósito de la matriz extracelular (MEC) y reorganización vascular.

Los cambios del tejido conjuntivo y de la MEC son comunes a todas las formas de cirrosis. En el hígado normal, la MEC está constituida exclusivamente por colágenos intersticiales (colágenos formadores de fibrillas de tipos I, III, V y XI), y se localiza en la cápsula hepática, en los espacios portales y alrededor de la vena central. Los hepatocitos no tienen una verdadera membrana basal, sino que el espacio localizado entre las células endoteliales de los sinusoides y los hepatocitos (espacio de Disse) aparece ocupado por una trama de colágeno de tipo IV y otras proteínas. Por el contrario, en la cirrosis se produce el depósito de colágeno de tipos I y III, y otros componentes de la MEC en el espacio de Disse (fig. 15-2).

Las principales fuentes del exceso de colágeno en la cirrosis son las células estrelladas perisinusoidales (en el pasado llamadas células de Ito), localizadas en el espacio de Disse. Aunque en condiciones normales se comportan como células de depósito de la vitamina A, durante el desarrollo de la fibrosis se activan y transforman en miofibroblastos. Entre los estímulos responsables de la activación de las células estrelladas y la producción de colágeno se encuentran las especies reactivas del oxígeno, los factores de crecimiento y algunas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1) y las linfoquinas, que pueden ser elaboradas por los hepatocitos lesionados o por células de Kupffer y células endoteliales sinusoidales dañadas. Las propias células estrelladas activadas pueden elaborar factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, que aumentan todavía más la proliferación e inducen la síntesis de colágeno —en particular, factor transformador del crecimiento β (TGF- β)—. Posiblemente los fibroblastos portales participen también en algunas formas de cirrosis. Durante la evolución de las hepatopatías crónicas, la fibrosis es un proceso dinámico, que implica la síntesis, el depósito y la reabsorción de los componentes de la MEC, modulada por el equilibrio variable entre las metaloproteinasas y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (v. capítulo 2). Por tanto, incluso en estadios avanzados de la enfermedad, si se detiene o elimina el proceso patológico, se podría observar un remodelado significativo e, incluso, la recuperación total de la función hepática (**regresión de la cirrosis**).

Las lesiones y los cambios vasculares también tienen un papel importante en el remodelado del hígado hasta un estadio cirrótico. La inflamación y la trombosis de las venas portales, las arterias hepáticas y/o las venas centrales puede determinar la aparición de áreas alternantes de hipoperfusión e hiperperfusión del parénquima, con las consiguientes, respectivamente, atrofia del mismo y regeneración compensadora. Las principales lesiones vasculares que contribuyen a los defectos de la función hepática son la pérdida de las fenestraciones de las células endoteliales sinusoidales (v. fig. 15-2) y el desarrollo de derivaciones entre las venas porta y hepática, y la vena porta y la arteria hepática. Mientras que los sinusoides normales tienen células endoteliales fenestradas que permiten un intercambio libre de solutos entre el plasma y los hepatocitos, la pérdida de fenestraciones y el

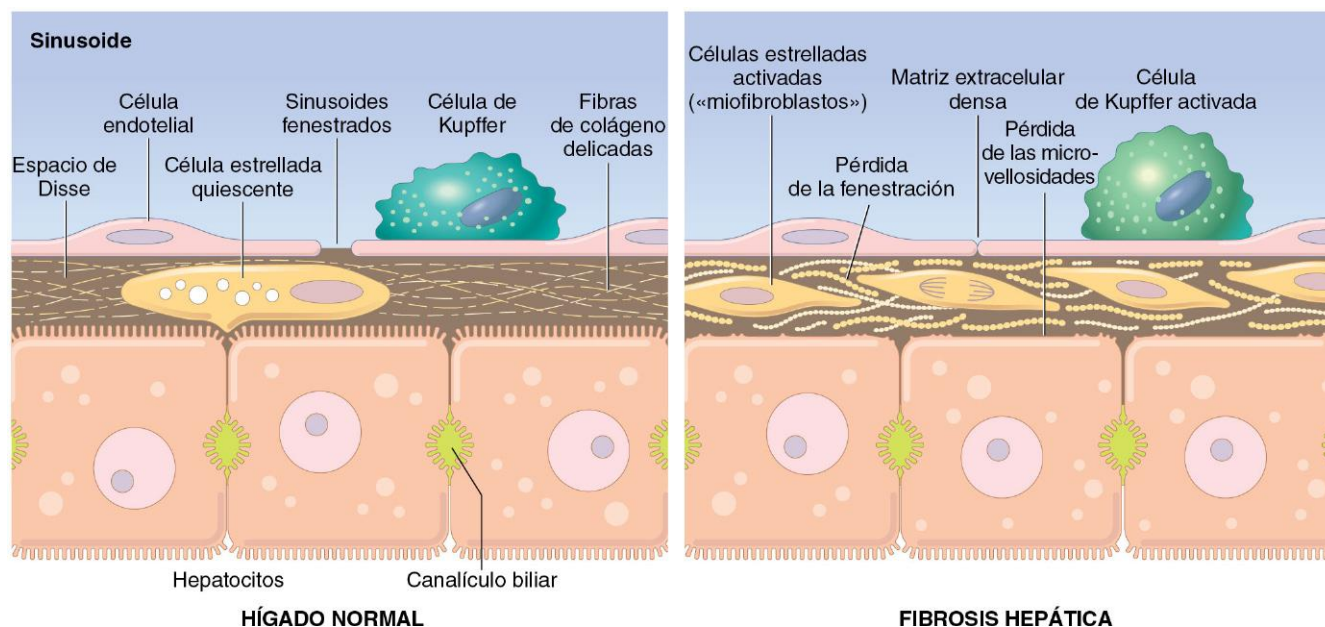


Figura 15-2 Fibrosis hepática. En el hígado normal, el espacio perisinusoidal (espacio de Disse) alberga una delicada trama de componentes de la matriz extracelular. En la fibrosis hepática se activan las células estrelladas para producir una capa densa de material de la matriz, que se deposita en el espacio perisinusoidal. El depósito de colágeno bloquea las fenestraciones endoteliales e impide el intercambio libre de materiales de la sangre. También se activan las células de Kupffer y elaboran citocinas, implicadas en la fibrosis. Obsérvese que esta ilustración no está a escala; el espacio de Disse es mucho más estrecho de lo que se representa.

aumento de la membrana basal convierten a los sinusoides de pared delgada en un canal vascular de presión más elevada con flujo rápido sin este tipo de intercambio de solutos. En concreto, el desplazamiento de las proteínas (p. ej., albúmina, factores de la coagulación, lipoproteínas) entre los hepatocitos y el plasma sufre alteraciones importantes. Estos cambios funcionales resultan agravados por la pérdida de las microvellosidades en la superficie de los hepatocitos, lo que reduce todavía más su capacidad de transporte. Las derivaciones vasculares que se han indicado antes provocan unas presiones vasculares anómalas dentro del hígado, y contribuyen a la disfunción hepática y a la hipertensión portal, descritas más adelante.

Las causas de las lesiones hepatocelulares que pueden ocasionar una cirrosis son variadas y dependen de la etiología (vírica, alcohólica, farmacológica). Como se ha comentado antes, las células hepáticas normales son sustituidas por unos nódulos parenquimatosos derivados de hepatocitos supervivientes de larga evolución y células de nueva formación a partir de las células madre. Los hepatocitos regenerativos forman nódulos esféricos limitados por tabiques fibrosos.

Características clínicas

Todas las formas de cirrosis pueden ser silentes clínicamente. Cuando aparecen síntomas, son inespecíficos e se encuentran anorexia, pérdida de peso, debilidad y, en los casos evolucionados, debilitamiento franco. Puede aparecer una insuficiencia hepática incipiente o franca, que, en general, es precipitada por una carga metabólica que se superpone al hígado, como, por ejemplo, por una infección sistémica o una hemorragia digestiva. La mayor parte de los casos de cirrosis mortal se deben a uno de los siguientes mecanismos:

- Insuficiencia hepática progresiva
- Complicación de la hipertensión portal relacionada
- Desarrollo de un carcinoma hepatocelular (CHC)

RESUMEN

Cirrosis

- Las tres características fundamentales de la cirrosis son las siguientes: 1) afectación de la mayor parte del hígado o todo el mismo; 2) tabiques fibrosos con formación de puentes, y 3) nódulos parenquimatosos que contienen una mezcla de hepatocitos senescentes y en replicación (con frecuencia derivados de células madre/progenitoras).
- La cirrosis suele ser un proceso terminal que puede tener múltiples causas. Las más frecuentes son las hepatitis B o C crónicas, la esteatohepatitis alcohólica y la EHNA. Otras causas menos frecuentes son las enfermedades autoinmunitarias y biliares, así como algunos trastornos metabólicos, como la hemocromatosis.
- Las principales complicaciones de la cirrosis se relacionan con la reducción de la función hepática, la hipertensión portal y el aumento del riesgo de desarrollar un CHC.

Hipertensión portal

El aumento de la resistencia al flujo de sangre portal puede deberse a causas prehepáticas, intrahepáticas y posthepáticas (descritas más adelante). *La principal causa intrahepática es la cirrosis, que representa la mayor parte de los casos de hipertensión portal.* Muchos menos frecuentes son los casos de hipertensión portal no cirrótica, como la secundaria a esquistosomiasis, cambio graso masivo, enfermedades granulomatosas difusas (p. ej., sarcoidosis, tuberculosis miliar) y los trastornos que afectan a la microcirculación portal, como la *hiperplasia nodular regenerativa*.

La hipertensión portal de la cirrosis se debe a un aumento de la resistencia al flujo portal a la altura de los sinusoides y a

la compresión de las venas centrales por la fibrosis perivenular y los nódulos parenquimatosos expandidos. Las anastomosis entre los sistemas arterial y portal en las bandas fibrosas también contribuyen a la hipertensión portal, porque imponen una presión arterial sobre el sistema venoso portal que normalmente es de presión baja. Otro factor importante en el origen de la hipertensión portal es el aumento del flujo de sangre venosa portal por una circulación hiperdinámica. Esta es producida por una vasodilatación arterial en la circulación esplácnica, que se debe, principalmente, al aumento de la producción de óxido nítrico (NO) en el lecho vascular. Este aumento se relaciona con una menor eliminación del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano absorbido del intestino que esquivado a las células de Kupffer por la derivación intrahepática de la sangre desde la circulación portal a la sistémica. El ADN bacteriano aumenta la producción de NO. A continuación, se analizan las principales consecuencias clínicas (fig. 15-3).

Ascitis

El término *ascitis* alude a la colección de un exceso de líquido en la cavidad peritoneal. Clínicamente, se suele detectar cuando se acumulan al menos 500 ml, pero pueden recogerse

muchos litros, lo que provoca una distensión abdominal masiva. La ascitis suele ser un líquido seroso que contiene hasta 3 g/dl de proteínas (principalmente albúmina). Más importante es que el gradiente de albúmina entre suero y ascitis es $\geq 1,1$ g/dl. En el líquido pueden existir pocas células mesoteliales y leucocitos mononucleares. La presencia de neutrófilos es sugestiva de una infección secundaria, mientras que la aparición de eritrocitos hace sospechar un posible cáncer intraabdominal diseminado. Cuando la ascitis es de larga evolución, el paso de líquido peritoneal por los linfáticos transdiafragmáticos puede provocar un hidrotórax, sobre todo en el lado derecho.

PATOGENIA

La patogenia de la ascitis es compleja, con participación de uno o más de los siguientes mecanismos:

- Aumento del desplazamiento de líquido intravascular hacia el espacio extravascular de Disse ocasionado por la hipertensión sinusoidal y la hipoalbuminemia.
- Extravasación del líquido desde el intersticio hepático hacia la cavidad peritoneal. El flujo de linfa por el conducto torácico es 800-1.000 ml/día en condiciones normales. Cuando existe una cirrosis, este flujo linfático hepático puede aproximarse a 20 l/día, lo que supera la capacidad del conducto torácico. La linfa hepática es rica en proteínas y pobre en triglicéridos, lo que se refleja en un líquido ascítico rico en proteínas.
- Retención renal de sodio y agua en relación con un hiperaldosteronismo secundario (v. capítulo 3), a pesar de que la masa de sodio corporal total es superior a la normal.

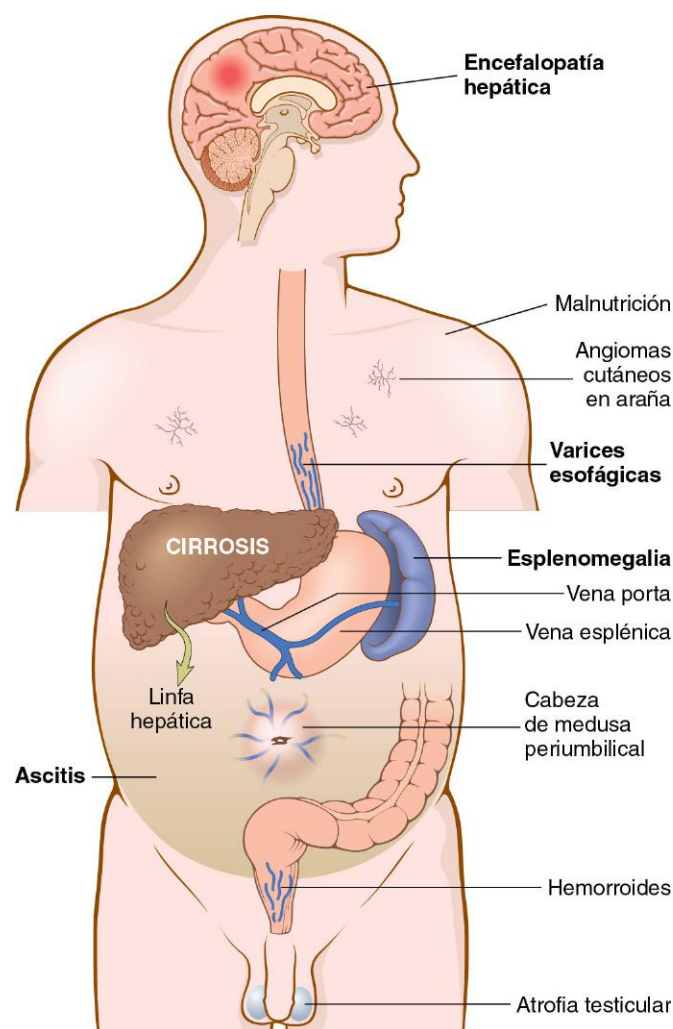


Figura 15-3 Algunas consecuencias clínicas de la hipertensión portal asociada a cirrosis. Las manifestaciones más importantes se representan en **negrita**.

Derivación portosistémica

Cuando aumenta la presión venosa portal, aparecen derivaciones en todos los puntos en los que la circulación portal y sistémica comparten lechos capilares. Las localizaciones fundamentales son las venas que rodean y se sitúan dentro del recto (se manifiestan como hemorroides), la unión cardiesofágica (que origina las varices esofagogástricas), el retroperitoneo y el ligamento falciforme del hígado (afectación de las colaterales periumbilicales y de la pared abdominal). Aunque se puede producir una hemorragia hemorroidal, esta no suele ser masiva ni representar una amenaza para la vida. Mucho más importantes son las *varices esofagogástricas* que aparecen hasta en el 65% de los pacientes con cirrosis hepática evolucionada y que provocan una hematemesis masiva con muerte en algunos casos (v. capítulo 14). En pocos casos, las colaterales de la pared abdominal aparecen como unas venas subcutáneas dilatadas que se extienden hacia fuera desde el ombligo (*cabeza de medusa*).

Esplenomegalia

La congestión prolongada puede ocasionar una esplenomegalia congestiva. El grado de aumento de tamaño varía mucho (en general, 1.000 g o menos) y no se correlaciona necesariamente con otras características de la hipertensión portal. De forma secundaria, la esplenomegalia masiva induce diversas alteraciones hematológicas atribuibles al hiperesplenismo (v. capítulo 11).

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal suele aparecer solo cuando existe una hepatopatía grave y se caracteriza por el desarrollo de insuficiencia renal sin alteraciones primarias en los riñones. Por definición, quedan excluidas las lesiones tóxicas concomitantes en el hígado y en los riñones, como se producen en las intoxicaciones por tetracloruro de carbono o setas venenosas y en la toxicidad por cobre observada en la enfermedad de Wilson. Asimismo, quedan descartados los casos de insuficiencia hepática avanzada en los que el colapso circulatorio provoca una necrosis tubular aguda con insuficiencia renal. La función renal mejora con rapidez cuando se revierte la insuficiencia hepática. Aunque se desconoce la causa exacta, los datos apuntan a una vasodilatación esplácnica con vasoconstricción sistémica, que determina una reducción grave del flujo sanguíneo renal, sobre todo a nivel cortical.

Este síndrome viene precedido por una reducción de la diuresis con aumento del nitrógeno ureico en sangre y la creatinina. Se conserva la capacidad de concentrar la orina, de forma que la orina es hiperosmolar sin proteínas y aparece un sedimento anómalo, que resulta sorprendentemente pobre en sodio (a diferencia del asociado a la necrosis tubular renal). La diálisis renal u otros tratamientos constituyen meras transiciones hasta que es posible proceder a la única opción curativa, que es el trasplante hepático. Sin embargo, los receptores de un trasplante que presentan síndrome hepatorenal tienen una mortalidad elevada en los meses posteriores a la cirugía.

Hipertensión portal pulmonar y síndrome hepatopulmonar

La disfunción pulmonar es frecuente en las hepatopatías crónicas y puede poner en riesgo la vida. Las causas de lesión hepática pueden ocasionar también lesiones en los pulmones (p. ej., la deficiencia de α_1 -antitripsina [AAT] provoca enfisema y cirrosis). La capacidad pulmonar puede resultar afectada por la ascitis, que presiona el diafragma hacia arriba, y por los derrames pleurales asociados a hipertensión portal. Por último, los cambios en el flujo sanguíneo pulmonar secundarios a una insuficiencia hepática pueden dar lugar a una *hipertensión portal pulmonar* o a un *síndrome hepatopulmonar*.

La hipertensión portal pulmonar se define como la hipertensión arterial pulmonar asociada a hepatopatía o hipertensión portal. Aunque no están claros los mecanismos responsables de este trastorno, entre ellos parecen encontrarse la hipertensión portal de cualquier causa (cirrótica o no) y una vasoconstricción pulmonar excesiva con remodelado vascular, que, finalmente, produce una insuficiencia cardíaca derecha; *entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran disnea de esfuerzo y acropaquias, seguidas de palpitaciones y dolor torácico*.

El síndrome hepatopulmonar se asocia a una dilatación anómala de los vasos intrapulmonares, combinada con un aumento del flujo de sangre. La derivación de sangre a través de estas dilataciones ocasiona un desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, con reducción de la difusión de oxígeno, lo que determina una *grave hipoxemia arterial con disnea y cianosis*. Los suplementos de oxígeno pueden aliviar este problema en fases precoces, aunque la dilatación vascular intrapulmonar más graves o la formación de malformaciones arteriovenosas produce una comunicación derecha-izquierda que solo se puede revertir de forma parcial. La platipnea (respiración más fácil si el paciente está tumbado que si permanece sentado o de pie) y la ortodexia (caída del oxígeno en sangre arterial en posición erguida) son patognomónicos del síndrome hepatopulmonar.

Algunos sujetos con hipertensión portal pulmonar presentan cierto grado de reversión de las alteraciones de la función pulmonar cuando se realiza un trasplante hepático.

HEPATOPATÍAS ASOCIADAS A FÁRMACOS O INDUCIDAS POR TOXINAS

Dado que el hígado es el principal órgano responsable del metabolismo y la desintoxicación de los fármacos en el cuerpo, puede sufrir lesiones por una gran cantidad de sustancias químicas terapéuticas y medioambientales. Las lesiones pueden deberse a una toxicidad directa, a la conversión hepática de un xenobiótico en una toxina activa o a mecanismos inmunitarios, como el comportamiento de un fármaco o metabolito como hapteno para convertir una proteína celular en una sustancia inmunógena.

El diagnóstico de hepatopatía asociada a fármacos o toxinas se puede establecer a partir de la relación temporal entre la lesión hepática y la exposición al fármaco o la toxina y también porque cabe esperar que la retirada del compuesto, asociada a la exclusión de otras causas potenciales, permita la recuperación. *La exposición a una toxina o fármaco siempre debe formar parte del diagnóstico diferencial de cualquier tipo de hepatopatía*. Con diferencia el compuesto que con más frecuencia produce una hepatopatía tóxica es el alcohol; sus características histológicas típicas (aunque no las clínicas) son iguales a las observadas en el hígado graso no alcohólico (HGNA), por lo que se describe en la siguiente sección.

Las hepatopatías secundarias a fármacos son frecuentes y pueden cursar como un cuadro leve o mucho más grave, con insuficiencia hepática aguda o hepatopatía crónica. Un gran número de fármacos y sustancias químicas puede ocasionar una lesión hepática (tabla 15-4). Es importante recordar que pueden ser responsables algunos compuestos distintos de los que suelen considerarse fármacos; es frecuente que una anamnesis detallada muestre una exposición a otras posibles toxinas, como remedios de herbolario, suplementos dietéticos, aplicaciones tópicas (p. ej., ungüentos, perfumes, champús) y exposiciones medioambientales (p. ej., disolventes de limpieza, pesticidas, fertilizantes).

En el capítulo 7 se comentan los principios de la toxicidad por fármacos y sustancias tóxicas. Aquí solo recordaremos que las reacciones farmacológicas pueden clasificarse en *predecibles* e *impredecibles* (idiosincrásicas). Las reacciones farmacológicas o por toxinas predecibles afectan a todas las personas con un mecanismo dependiente de la dosis. Las reacciones impredecibles dependen de las variaciones de cada huésped individual, sobre todo de la tendencia a organizar una respuesta inmunitaria frente a los antígenos relacionados con el fármaco o la velocidad de metabolismo del mismo. Ambos tipos de lesión pueden ser inmediatos o tardar semanas o meses en desarrollarse.

Una hepatotoxina predecible clásica es el paracetamol, que actualmente es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda que obliga al trasplante en EE. UU. El responsable de la toxicidad no es el paracetamol en sí mismo, sino los metabolitos tóxicos elaborados por el sistema del citocromo P-450 en los hepatocitos de la zona 3 del ácino (fig. 15-4). Cuando estas células mueren, los hepatocitos de la zona 2 asumen esta función metabólica y acaban resultando lesionados. En las sobredosis graves, la zona de lesión se extiende hacia los hepatocitos periportales, con aparición de una insuficiencia hepática fulminante (fig. 15-5, A y B). Aunque las sobredosis con intención suicida son frecuentes, también lo son las accidentales. Esto se debe a que la citotoxicidad depende de la actividad del sistema citocromo P-450, que puede ser regulada al alza cuando se consumen de forma combinada otros compuestos con el paracetamol, como sucede con el alcohol (cuidado con el paracetamol como profiláctico para la resaca) o la codeína presente en los comprimidos que contienen paracetamol.

Tabla 15-4 Distintas formas de lesión hepática inducida por toxinas o fármacos

Patrón de la lesión	Hallazgos morfológicos	Ejemplos de agentes asociados
Colestásicos	Colestasis hepatocelular de aspecto leve, sin inflamación	Anticonceptivos y esteroides anabolizantes; tratamiento de sustitución con estrógenos
Hepatitis colestásica	Colestasis con inflamación y necrosis lobulillar; puede aparecer destrucción de los conductos biliares	Numerosos antibióticos; fenotiacinas
Necrosis hepatocelular	Necrosis parcheada de hepatocitos Necrosis submasiva, zona 3 Necrosis masiva	Metildopa, fenitoína Paracetamol, halotano Isoniacida, fenitoína
Esteatosis	Macrovesicular	Etanol, metotrexato, corticoesteroides, nutrición parenteral total
Esteatohepatitis	Microvesicular, cuerpos de Mallory	Amiodarona, etanol
Fibrosis y cirrosis	Fibrosis periportal y pericelular	Metotrexato, isoniácida, enalapril
Granulomas	Granulomas epitelioides no caseificantes	Sulfonamida, otros muchos fármacos
Lesiones vasculares	Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva): obliteración de las venas centrales Síndrome de Budd-Chiari Dilatación sinusoidal Peliosis hepática: cavidades llenas de sangre, no revestidas por células endoteliales	Dosis altas de quimioterapia, téis de hierbas Anticonceptivos orales Anticonceptivos orales, otros muchos fármacos Esteroides anabolizantes, tamoxifeno
Neoplasias	Adenoma hepático Carcinoma hepatocelular Colangiocarcinoma Angiosarcoma	Anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes Thorotrast Thorotrast Thorotrast, cloruro de vinilo

Tomado de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

Entre los fármacos que pueden ocasionar reacciones idiosincrásicas se encuentran la clorpromacina (un agente que produce colestasis en los individuos que lo metabolizan con lentitud), el halotano (que puede provocar una hepatitis mortal de mecanismo inmunitario en algunos pacientes que se exponen a este anestésico varias veces) y otros fármacos, como las sulfonamidas, la α -metildopa y el alopurinol. Con frecuencia las reacciones idiosincrásicas frente a fármacos o toxinas se deben a una combinación variable de citotoxicidad directa y destrucción de mecanismo inmunitario de los hepatocitos o conductos biliares. En cada una de las categorías de enfermedades específicas que se describen a continuación se citan ejemplos de hepatotoxinas.

RESUMEN

Hepatopatías asociadas a fármacos o inducidas por toxinas

- La hepatopatía secundaria a fármacos o toxinas puede ser predecible (intrínseca) o impredecible (idiosincrásica).
- Las hepatotoxinas predecibles afectan a la mayor parte de los individuos de un modo dependiente de la dosis.
- Las hepatotoxinas impredecibles afectan a pocas personas de un modo idiosincrásico, y con frecuencia implican grados variables de combinación de citotoxicidad directa y daño de mecanismo inmunitario.
- Todos los patrones de lesión hepática pueden asociarse a fármacos y toxinas; por este motivo, en el diagnóstico diferencial siempre debe incluirse una posible exposición.
- Además de los fármacos de venta con o sin receta, los remedios de herbolario, los suplementos dietéticos, las aplicaciones tópicas y las exposiciones medioambientales pueden ser responsables de la hepatotoxicidad.

HEPATITIS AGUDA Y CRÓNICA

La terminología hepatitis aguda y crónica puede resultar confusa, dado que el término *hepatitis* se emplea para diversas enfermedades y lesiones hepáticas. Por ejemplo, con *hepatitis* se alude a un patrón histopatológico de lesión hepatocítica específico asociado a inflamación y, en las formas crónicas, a fibrosis cicatricial. Las formas aguda y crónica de hepatitis se distinguen, en parte, por su duración y, en parte, por el patrón de la lesión celular. Las hepatitis víricas se clasifican también en función del virus hepatótrofo responsable, por lo que se habla de hepatitis de tipos A, B, C, D y E. Dado que todas las formas de hepatitis, incluidas las debidas al virus de la hepatitis y las secundarias a trastornos autoinmunitarios o inducidas por fármacos y toxinas, comparten el mismo patrón de lesión, a continuación se describen, de forma general, estos patrones para después exponer las correlaciones clínico-patológicas específicas en cada causa.

MORFOLOGÍA

El examen macroscópico de un hígado con hepatitis aguda leve es normal o muestra un órgano algo moteado. En el otro extremo del espectro, en la necrosis hepática masiva, el hígado puede disminuir de tamaño hasta 500-700 g y convertirse en un órgano rojo retraído, revestido por una cápsula arrugada y redundante. La distribución de la destrucción hepática es enormemente caprichosa. **El hígado puede resultar afectado en su totalidad o solo mostrar áreas parcheadas.** Al cortar la muestra (v. fig. 15-5, A) las áreas necróticas tienen un aspecto rojo oscuro con una tinción biliar parcheada.

En los pacientes que sobreviven más de 1 semana, se inicia la regeneración de los hepatocitos que se mantienen (v. capítulo 2). Si se conserva la trama parenquimatosa, la regeneración será ordenada y se recuperará la arquitectura hepática. En los

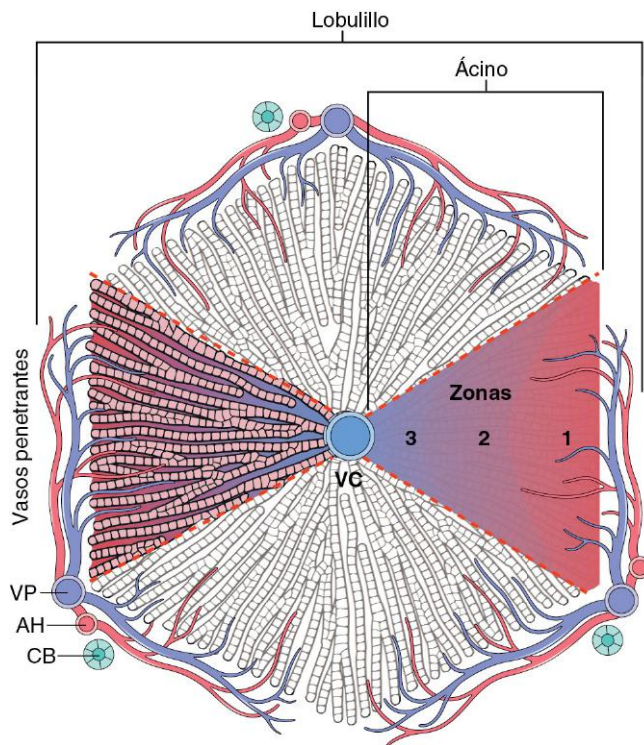


Figura 15-4 Arquitectura microscópica del parénquima hepático. Se representan el lobulillo y el ácino. El lobulillo clásico idealizado se representa como un hexágono centrado en la vena central (VC), que también se denomina vénula hepática terminal, y tiene los espacios portales en tres de sus vértices. En estos espacios portales se encuentran las ramas de la vena porta (VP), la arteria hepática (AH) y el sistema de conductos biliares (CB). Las regiones del lobulillo se suelen llamar *periportal*, *media* y *centrolobulillar*, en función de la proximidad a los espacios portales y la vena central. Otra forma útil de subdividir la arquitectura hepática es emplear el flujo de sangre como punto de referencia. De este modo, se describen ácidos triangulares. Los ácidos tienen en la base ramas de los vasos portales que penetran en el parénquima («vasos penetrantes»). Según la distancia al riego, el ácino se divide en zonas 1 (la más próxima a la fuente de sangre), 2 y 3 (cada vez más alejadas).

casos de destrucción más masiva, la regeneración será desordenada y dará lugar a masas nodulares de células hepáticas separadas por tejido de granulación y, finalmente, por una cicatriz, sobre todo en pacientes con una necrosis submasiva de larga evolución.

Macroscópicamente, en la hepatitis crónica, el hígado puede ser normal o mostrar cicatrices focales evidentes o, al desarrollarse una cirrosis, pueden aparecer nódulos diseminados rodeados por extensas cicatrices.

Las características microscópicas generales de la hepatitis aguda y crónica de cualquier causa se recogen en la tabla 15-5. A diferencia de lo que sucede en la mayor parte de los sistemas orgánicos, en los que la diferencia entre la inflamación aguda y crónica depende del tipo de células inflamatorias predominantes —neutrófilos en la lesión aguda y mononucleares en la fase crónica—, en la mayor parte de las hepatitis predominan los infiltrados mononucleares en todas las fases—, dado que todos inducen una inmunidad mediada por linfocitos T. Por este motivo, **la diferencia entre las hepatitis aguda y crónica depende del patrón de la lesión celular y de la gravedad de la inflamación, de forma que en la forma aguda suele observarse menos inflamación y la muerte de más cantidad de hepatocitos que en la crónica.**

Tanto la lesión hepatocítica como la inflamación, aunque guardan relación, pueden ser muy variables en función de la etiología y de los factores del huésped. La lesión hepatocítica puede adoptar dos formas. La primera es el edema (**degeneración por balonamiento**), que provoca unas células con un citoplasma pálido de aspecto vacío, que, posteriormente, se rompen y sufren **necrosis (citólisis)**. Las células necróticas parecen haberse **perdido** y esto se acompaña de colapso de la matriz de reticulina del sinusoides. Los lugares de pérdida hepatocítica vienen marcados por la presencia de macrófagos limpiadores. El segundo patrón de muerte celular es la **apoptosis**, en la cual los hepatocitos se retraen, se vuelven muy eosinófilos y tienen núcleos fragmentados; los linfocitos T efectores pueden localizarse en las zonas adyacentes inmediatas. Cuando se localizan en el parénquima alejado de los espacios portales, esta imagen se llama **hepatitis lobulillar** (fig. 15-6).

En los casos graves se reconoce necrosis confluyente de los hepatocitos alrededor de la vena central (v. fig. 15-5, B). En estas áreas se pueden reconocer detritus celulares, fibras de reticulina colapsadas, congestión/hemorragia e inflamación variable. Al aumentar la gravedad, aparece una **necrosis centroportal con formación de puentes**, que, posteriormente, se sigue del más grave **colapso parenquimatoso**. Cuando la lesión resulta abrumadora, se produce una necrosis hepática

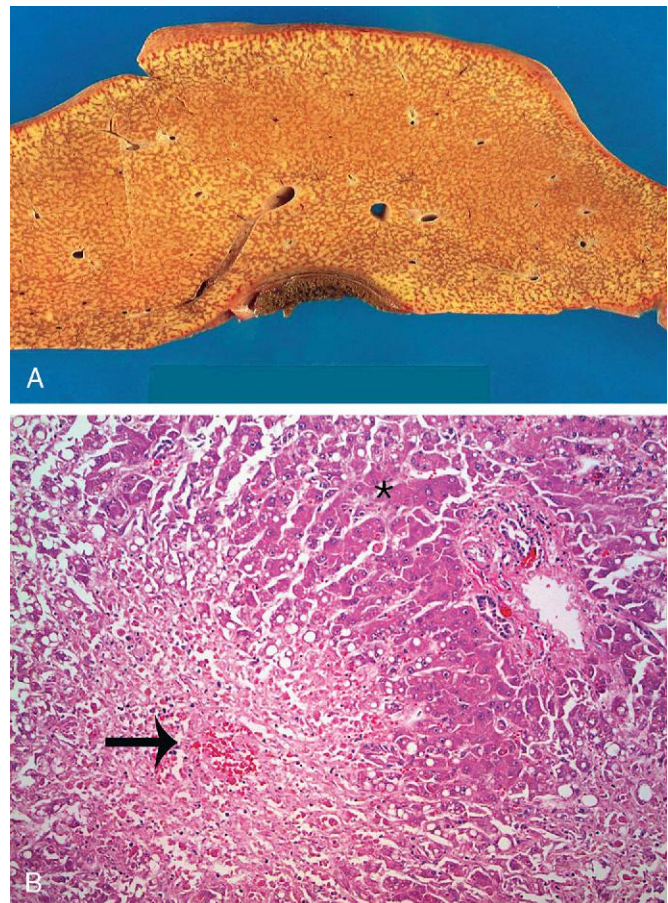
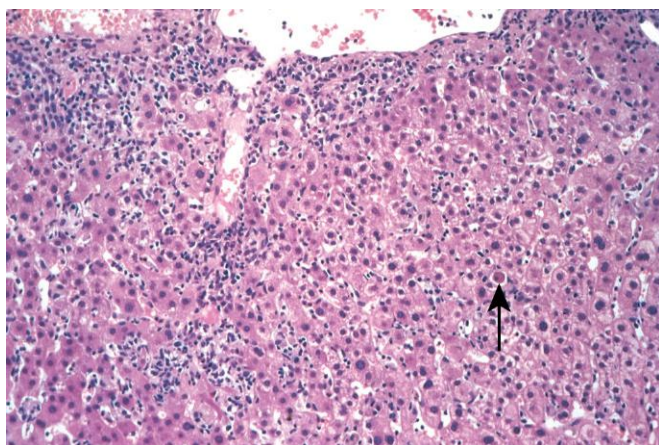
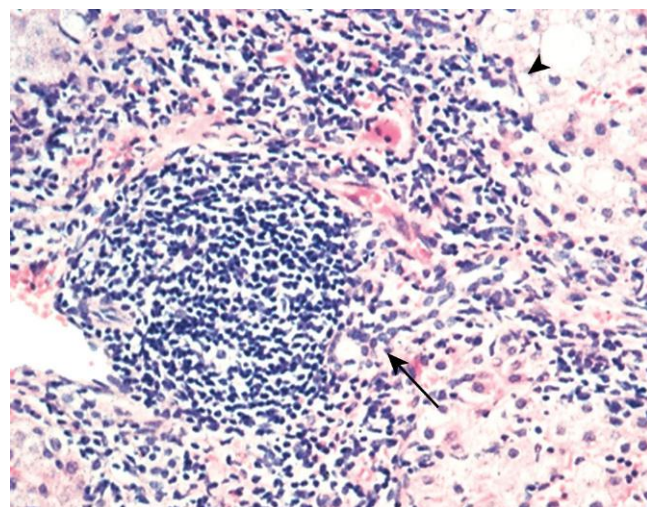


Figura 15-5 A. Necrosis masiva, superficie de corte del hígado. El hígado es pequeño (700 g), está teñido de bilis, y es blando y congestivo. B. Necrosis hepatocelular secundaria a una sobredosis de paracetamol. Se observa necrosis confluyente en la región perivenular (zona 3) (flecha grande). La inflamación es escasa. El tejido normal residual se indica con un asterisco. (Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)

Tabla 15-5 Principales características morfológicas de las hepatitis víricas agudas y crónicas

Hepatitis aguda
Cambios macroscópicos
Hígado grande, rojizo; si colestasis, verdoso
Cambios parenquimatosos (microscópicos)
Lesión hepatocítica: edema (degeneración por balonamiento)
Colestasis: tapones de bilis canaliculares
VHC: leve cambio graso de los hepatocitos
Necrosis hepatocítica: células aisladas o en cúmulos
Citólisis (rotura) o apoptosis (retracción)
Si es grave: necrosis en puentes (porto-portales, centro-centrales, porto-centrales)
Desorganización lobulillar: pérdida de la estructura normal
Cambios regenerativos: proliferación de hepatocitos
Cambios reactivos de las células sinusoidales
Acumulación de restos celulares fagocitados en las células de Kupffer
Llegada de células mononucleadas a los sinusoides
Espacios portales
Inflamación: principalmente mononuclear
Entrada de la inflamación al parénquima adyacente, con necrosis de hepatocitos
Hepatitis crónica
Cambios comunes con la hepatitis aguda
Lesión de hepatocitos, necrosis, apoptosis y regeneración
Cambios reactivos en células sinusoidales
Espacios portales
Inflamación
Limitada a los espacios portales o
Se extiende hacia el parénquima adyacente, con necrosis de hepatocitos («hepatitis de interfase») o
Inflamación y necrosis con formación de puentes
Fibrosis
Depósito portal o
Depósito portal y periportal o
Formación de tabiques fibrosos con aparición de puentes
VHB: hepatocitos en vidrio esmerilado (acumulación de HBsAg)
VHC: proliferación de las células epiteliales del conducto biliar, formación de agregados linfoides

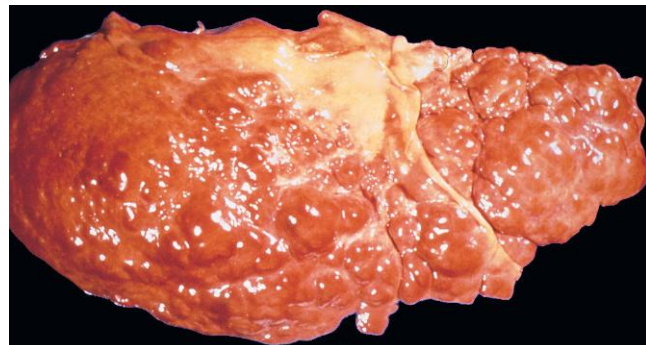
HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C.

**Figura 15-6** Hepatitis vírica aguda que muestra pérdida de la estructura lobulillar, células inflamatorias en los sinusoides y células en apoptosis (flecha).**Figura 15-7** Hepatitis crónica en la que se reconoce una expansión de los espacios portales por una densa infiltración de células mononucleares (flecha) y una hepatitis de interfase con extravasación de la inflamación hacia el parénquima (punta de flecha). La llamativa infiltración linfocítica es típica de la causa del proceso patológico que se reconoce en esta biopsia: una hepatitis C crónica.

masiva con insuficiencia hepática fulminante. Ocasionalmente, la lesión no es lo bastante grave como para provocar la muerte del paciente (u obligar al trasplante) y el hígado sobrevive, aunque con abundantes cicatrices, que sustituyen a las áreas de necrosis confluyente. En estos casos, algunos pacientes desarrollan con rapidez una **cirrosis posthepatitis**.

La inflamación portal está ausente o es mínima en la hepatitis aguda; la lesión característica de la **hepatitis crónica** es la presencia de densos **infiltrados mononucleares portales** de intensidad variable (fig. 15-7). Con frecuencia existe también una **hepatitis de interfase**, que se diferencia de la lobulillar por su localización en la superficie de contacto entre el parénquima hepatocelular y el estroma portal (o por las cicatrices, si existen). La característica de la hepatopatía crónica grave es la cicatrización. Al principio solo se reconoce fibrosis en los espacios portales, pero, en algunos casos, con el tiempo se desarrollan **tabiques fibrosos** —bandas de tejido fibroso cicatricial denso— entre los espacios portales. En los casos más graves, la cicatrización y formación de nódulos continuada da origen a una **cirrosis** (fig. 15-8).

Con frecuencia, la valoración clínica de la hepatitis crónica exige la realización de una biopsia hepática, además de obtener los datos clínicos y serológicos. La biopsia hepática resulta útil para

**Figura 15-8** Cirrosis secundaria a una hepatitis vírica crónica. Obsérvese la nodularidad irregular de la superficie hepática.

confirmar el diagnóstico clínico y descartar algunos trastornos concomitantes frecuentes (p. ej., hígado graso, hemocromatosis), valorar las características histológicas que se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar un tumor maligno (cambio de células grandes y pequeñas, como se describe más adelante), **establecer el grado de extensión de la lesión hepatocítica y de la inflamación, y estadificar la progresión de la cicatrización**. Estos sistemas de gradación y estadificación resultan útiles para determinar el pronóstico y las opciones terapéuticas.

Hepatitis vírica

La hepatitis vírica se asocia, fundamentalmente, a los virus de la hepatitis A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) y E (VHE). Estos virus y las infecciones que provocan muestran unas características propias, que se resumen en la [tabla 15-6](#).

Virus de la hepatitis A

La hepatitis A suele ser una enfermedad benigna autolimitada, que tiene un período de incubación de 2-6 semanas (media 28 días). El VHA no provoca una hepatitis crónica ni un estado de portador. Es raro que ocasione una hepatitis fulminante y la mortalidad es solo del 0,1%. El VHA se encuentra en todo el mundo y es endémico en países con condiciones de higiene y sanitarias precarias, de forma que la mayor parte de las personas nacidas en estos países presentan anticuerpos detectables frente al VHA a los 10 años de edad. Las epidemias no son raras. La enfermedad suele ser leve o asintomática en niños, y las formas más graves de infección por VHA afectan a adultos.

El VHA se transmite por la ingesta de agua y alimentos contaminados y se elimina a través de las heces durante 2-3 semanas antes y 1 semana después de aparecer la ictericia. El VHA no se elimina en cantidad significativa por el semen, la saliva o la orina. El contacto personal estrecho con una persona infectada durante el período de eliminación fecal, con contaminación fecal-oral, es responsable de la mayor parte de los casos y explica los brotes en algunas instituciones, como escuelas o guarderías. *Como la viremia por VHA es temporal, la transmisión sanguínea del virus es rara; por eso, no se suele hacer un cribado selectivo de este*

virus en la sangre de donante. Las epidemias transmitidas por el agua se producen en los países en vías de desarrollo, en los que los pacientes viven hacinados y cuyas condiciones sanitarias son precarias. En los países desarrollados es posible contraer infecciones esporádicas por el consumo de marisco crudo o al vapor (ostras, mejillones, almejas), que concentran el virus a partir del agua de mar contaminada con restos humanos.

El VHA es un picornavirus de ácido ribonucleico (ARN) pequeño de una sola cadena sin envoltura. Llega al hígado tras ser ingerido en el tubo digestivo, se replica en los hepatocitos y es eliminado a través de la bilis y las heces. No parece que el propio virus sea tóxico para los hepatocitos, por lo que las lesiones se deberían a un daño mediado por los linfocitos T de los hepatocitos infectados. Como se muestra en la [figura 15-9](#), los anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) contra el VHA aparecen en la sangre cuando se empiezan a presentar los síntomas. La detección de anticuerpos IgM frente a VHA es el principal marcador diagnóstico de la enfermedad; los anticuerpos IgG persisten después de la convalecencia y son la principal defensa contra la reinfección. La prevalencia de seropositividad en EE. UU. aumenta gradualmente con la edad y llega al 40% a los 50 años.

Entre las medidas para la prevención y el tratamiento de la hepatitis A se encuentran: 1) medidas higiénicas centradas en la eliminación de los desechos humanos y en la higiene personal; 2) inmunización pasiva mediante la administración de inmunoglobulina sérica a los pacientes con alto riesgo de infectarse (muy jóvenes, muy ancianos e inmunodeprimidos) tras la exposición al virus, y 3) administración de vacuna de virus inactivados que se puede emplear antes de la exposición (p. ej., antes de viajar a áreas endémicas) o nada más producirse.

Virus de la hepatitis B

El VHB puede provocar varios síndromes clínicos:

- Hepatitis aguda con recuperación y eliminación del virus
- Hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva
- Hepatitis crónica no progresiva
- Enfermedad progresiva crónica, que en ocasiones culmina en una cirrosis
- Estado de portador asintomático

Tabla 15-6 Virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Tipo de virus	ssARN	Parcialmente dsADN	ssARN	ssARN defectuoso circular	ssARN
Familia de virus	Hepatovirus; relacionados con los picornavirus	Hepadnavirus	Flaviridae	Partícula subvímica en la familia Deltaviridae	Hepevirus
Vía de transmisión	Fecal-oral (agua o alimentos contaminados)	Parenteral, contacto sexual, perinatal	Parenteral; el consumo de cocaína intranasal es un factor de riesgo	Parenteral	Fecal-oral
Período de incubación	2-6 semanas	4-26 semanas	2-26 semanas	Igual que VHB	2-8 semanas
Frecuencia de enfermedad crónica	Nunca	10%	~80%	5% (coinfección); ≤70% para la sobreinfección	Nunca
Diagnóstico de laboratorio	Detección de anticuerpos IgM séricos	Detección de HBsAg o anticuerpos frente a HBcAg	Prueba RCP para el ARN del VHC; ELISA de tercera generación para detección de anticuerpos	Detección de anticuerpos IgM e IgG; ARN de VHD sérico; HDAg en el hígado	Prueba RCP para el ARN del VHE; detección de anticuerpos IgM o IgG séricos

dsADN, ADN de doble cadena; ELISA, análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas; HBcAg, antígeno del core de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HDAg, antígeno de la hepatitis D; IgG, IgM, inmunoglobulinas G y M; RCP, reacción en cadena de la polimerasa; ssARN, ARN de una sola cadena; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D; VHE, virus de la hepatitis E.
Tomado de Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

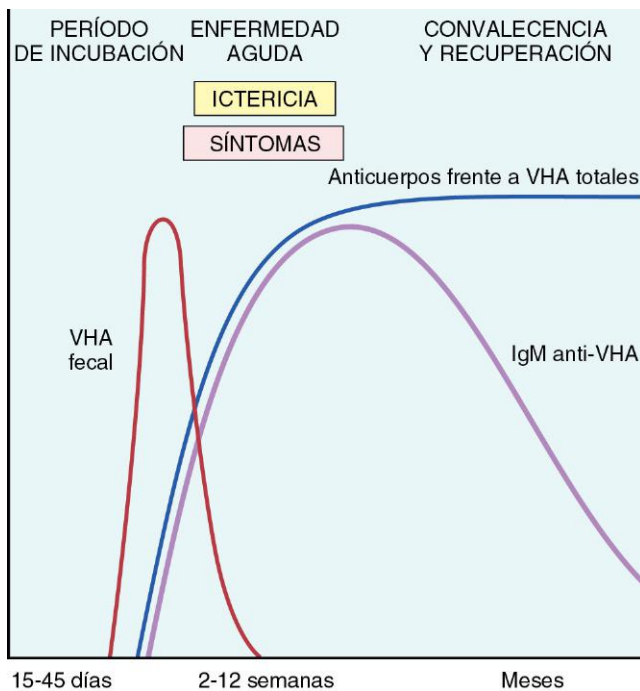


Figura 15-9 Secuencia de marcadores serológicos en la infección aguda por hepatitis A. No se dispone de pruebas para determinar IgG anti-VHA; por eso la existencia de este anticuerpo se calcula a partir de la diferencia entre Ig total e IgM anti-VHA. Ig, inmunoglobulina; VHA, virus de la hepatitis A.

La hepatopatía crónica asociada al VHB es un precursor importante para el desarrollo del CHC. En la figura 15-10 se muestran las frecuencias aproximadas de estas situaciones.

Epidemiología y transmisión. De forma global, la hepatopatía por VHB es un problema enorme y se estima que 400 millones de personas son portadores del virus. Se calcula que el VHB infectará a más de 2.000 millones de las personas vivas actualmente en algún momento de sus vidas. Aproximadamente el 80% de los portadores crónicos viven en Asia y en la región del Pacífico occidental, donde la prevalencia de hepatitis crónica B supera el 10%. En EE. UU. se producen unas 185.000 in-

fecciones nuevas cada año. El VHB se encuentra en la sangre durante los últimos estadios de un periodo de incubación prolongado (4-26 semanas) y durante los episodios activos de hepatitis aguda y crónica. Asimismo, se identifica en todos los líquidos corporales fisiológicos y patológicos, salvo en las heces. El VHB es un virus duro y puede soportar situaciones extremas de temperatura y humedad. Por eso, aunque los principales medios de transmisión son la sangre y los líquidos corporales, el virus también puede diseminarse a través del contacto con secreciones corporales, como el semen, la saliva, el sudor, las lágrimas, la leche materna y los derrames patológicos. En las regiones endémicas, la transmisión vertical de madre a hijo durante el parto es la principal forma de diseminación. En las regiones de baja prevalencia, la transmisión horizontal mediante la transfusión, los hemoderivados, la diálisis, los accidentes por pinchazo en profesionales sanitarios, el intercambio de agujas entre consumidores de drogas por vía intravenosa y la transmisión sexual (homosexual o heterosexual) constituyen el principal mecanismo de infección del VHB. En un tercio de los casos se desconoce el origen de la infección. La mayor parte de las infecciones por VHB en adultos se eliminan, pero la transmisión vertical se asocia a una elevada frecuencia de infecciones persistentes, dado que los lactantes no consiguen eliminar con facilidad la infección. Las personas con una infección crónica tienen un riesgo significativamente aumentado de sufrir un CHC, lo que explica la elevada frecuencia de este tumor maligno en los países asiáticos y de la costa del Pacífico.

Estructura y genoma del VHB. El VHB es miembro de los *Hepadnaviridae*, un grupo de virus ADN que producen hepatitis en muchas especies animales. La replicación del VHB no implica la integración del virus en el ADN de la célula huésped, aunque, con frecuencia, el VHB se encuentra integrado en la célula. Los virus integrados suelen tener grandes deleciones y reordenamientos, y suelen quedar inactivos. El genoma del VHB tiene una molécula de ADN circular con una doble cadena parcial de 3.200 nucleótidos, que codifica:

- La región *precore/core* de una proteína del «core» de la nucleocápside, el *antígeno del core de la hepatitis B (HBcAg)*, y una proteína *precore* denominada *antígeno de la hepatitis Be (HBeAg)*. El HBcAg se retiene en los hepatocitos infectados, y el HBeAg es secretado hacia la sangre y es fundamental para que se establezca una infección persistente.

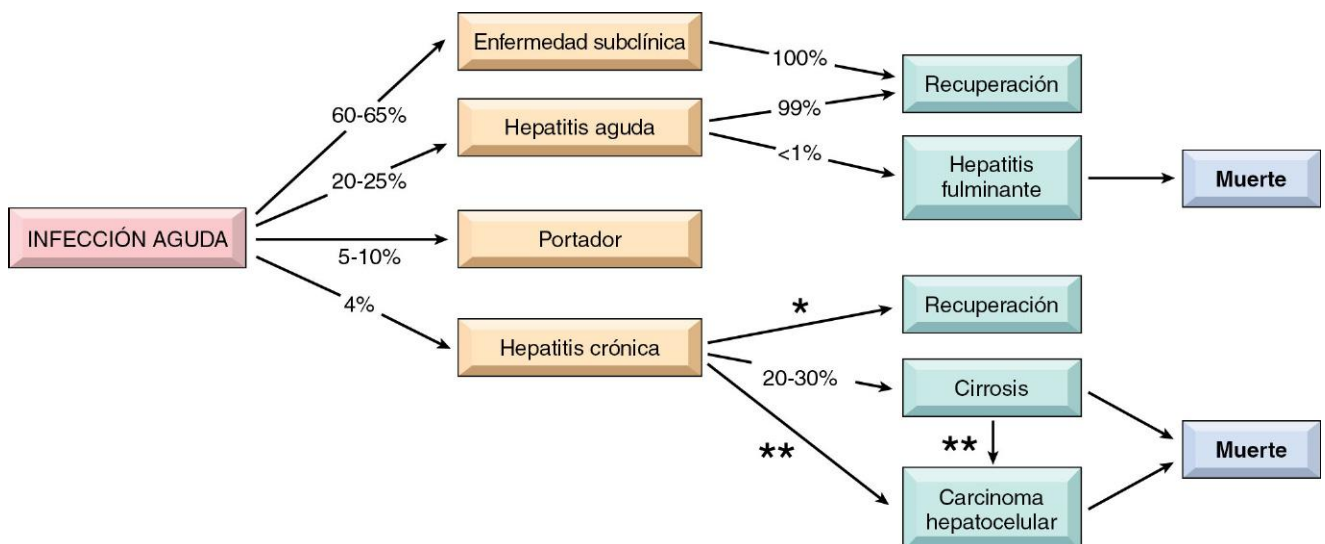


Figura 15-10 Posible pronóstico de la infección por virus de la hepatitis B en adultos, con la frecuencia anual estimada en EE. UU. *La frecuencia estimada de recuperación de una hepatitis crónica es del 0,5-1% anual. **El riesgo de carcinoma hepatocelular es del 0,02% anual en el caso de la hepatitis B crónica y del 2,5% anual en pacientes que ya han desarrollado una cirrosis.

- La glucoproteína de la envoltura, el *antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg)*, que puede producirse y secretarse hacia la sangre en cantidades masivas. El HBsAg de la sangre es inmunógeno.
- Una *ADN polimerasa* con actividad transcriptasa inversa con tendencia a los errores que ocasiona mutaciones en los genomas de los virus que se replican con una frecuencia alta.
- La proteína *VHB-X*, que actúa como un transactivador de la transcripción de muchos genes víricos y del huésped gracias a la interacción con diversos factores de transcripción. Es necesario que esté presente VHB-X para que se produzca infección vírica, el cual puede estar implicado en el desarrollo del CHC mediante la regulación de la degradación y expresión de p53 (v. capítulo 6).

Curso clínico

Tras la exposición al virus, se produce un período de incubación largo asintomático, al que puede seguir una enfermedad aguda (descrito más tarde), que puede extenderse de muchas semanas a meses. Se puede seguir la evolución natural de la enfermedad aguda mediante la determinación de los marcadores séricos (fig. 15-11):

- El HBsAg aparece antes que los síntomas, alcanza su máximo durante la enfermedad franca y, posteriormente, se reduce hasta alcanzar concentraciones indetectables en 3-6 meses.
- El anticuerpo anti-HBs no aumenta hasta que se termina la fase aguda de la enfermedad y, en general, no es detectable durante algunas semanas a varios meses después de la desaparición del HBsAg. El anti-HBs puede persistir durante toda la vida y aporta inmunidad; esta es la base de las actuales estrategias de vacunación con HBsAg no infeccioso.
- El HBeAg, el ADN-VHB y la ADN polimerasa aparecen en el suero poco después que el HBsAg y todos son indicativos de una replicación vírica activa. La persistencia de HBeAg es un indicador importante de la replicación vírica continuada, así como de infecciosidad y de una posible progresión a una hepatitis crónica. La aparición de los anticuerpos anti-HBe

indica que se ha alcanzado el máximo de la infección aguda y empieza a ceder.

- Los IgM anti-HBc se vuelven detectables en el suero poco antes de que aparezcan los síntomas, al mismo tiempo que aumentan las concentraciones de aminotransferasas séricas (lo que es indicativo de destrucción de hepatocitos). Durante un período de meses, los anticuerpos IgM anti-HBc son sustituidos por IgG anti-HBc. Como sucede en el caso de los anticuerpos frente a VHA, no se dispone de pruebas específicas para medir los IgG anti-HBc, pero su presencia a se puede deducir partir de la reducción de los IgM anti-HBc, al tiempo que aumentan las concentraciones totales de anti-HBc.

En ocasiones, aparecen cepas mutadas de VHB que no producen HBeAg, pero son competentes para la replicación y expresan HBcAg (más del 30% en los países mediterráneos y hasta el 20% en EE. UU.). En los pacientes que se infectan por estas cepas mutadas, las concentraciones de HBeAg pueden ser bajas o indetectables, a pesar de que existe una carga de virus VHB. Un segundo dato ominoso es la aparición de virus resistentes a la inmunidad generada por la vacunación. Por ejemplo, la sustitución de arginina en el aminoácido 145 de HBsAg por glicina modifica de forma significativa el reconocimiento de HBsAg por los anticuerpos anti-HBsAg.

La inmunidad innata protege al huésped durante las fases iniciales de la infección, y una intensa respuesta por parte de los linfocitos CD4+ y CD8+ productores de interferón y específicos para los virus se asocia a la resolución de la infección aguda. Las evidencias actuales sugieren que el VHB no provoca una lesión directa de los hepatocitos y que la muerte de estas células deriva de la destrucción de las células infectadas por el virus por parte de los linfocitos T citotóxicos CD8+.

La hepatitis B se puede prevenir en gran medida mediante la vacunación y los estudios de cribado selectivo de la sangre, de los órganos y de los tejidos de donante. La vacuna se elabora a partir de HBsAg purificado producido en levaduras. La misma induce una respuesta de anticuerpos anti-HBs protectora en el 95% de los lactantes, niños y adolescentes. La vacunación universal ha obtenido un éxito notable en algunos países, como Taiwán y Gambia, pero, desgraciadamente, no se ha implantado en todo el mundo.

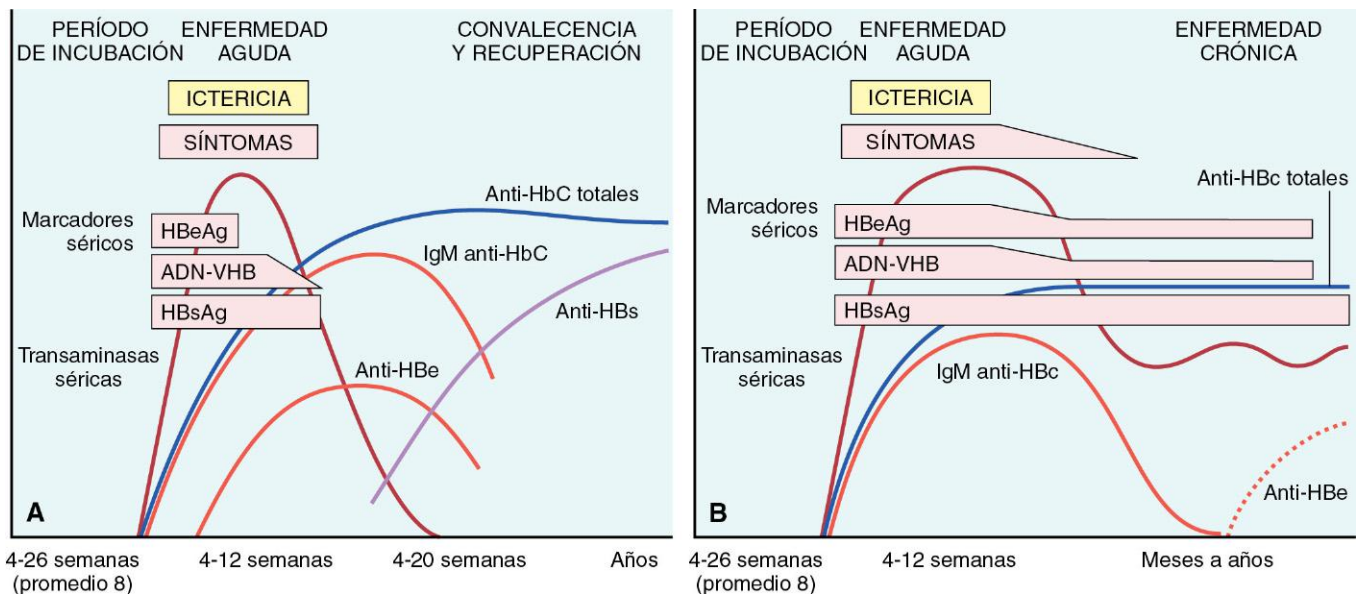


Figura 15-11 Secuencia de marcadores serológicos en la infección aguda por virus de la hepatitis B. **A.** Resolución de la infección activa. **B.** Progresión de la infección crónica. Véanse las abreviaturas en el texto.

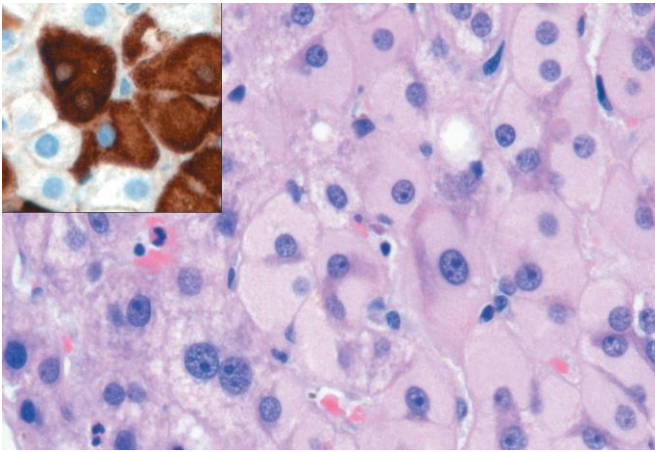


Figura 15-12 Hepatocitos en vidrio esmerilado en la hepatitis B crónica, secundarios a la acumulación de HBsAg en el citoplasma; muestran inclusiones citoplasmáticas grandes, pálidas y rosadas, finamente granulares en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina; la inmunotinción (recuadro) confirma que el retículo endoplásmico está ocupado por antígeno de superficie (pardo) con aspecto de balonamiento. HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B.

MORFOLOGÍA

Microscópicamente, la hepatitis B puede ocasionar todas las características histológicas de una hepatitis aguda o crónica, descritas antes, pero algunas muestras de biopsia hepática también presentan un rasgo morfológico característico, que es casi diagnóstico, la **célula en vidrio esmerilado** (fig. 15-12). En la infección crónica por VHB, algunos hepatocitos pueden tener el genoma vírico integrado en el genoma del huésped. Si por casualidad el gen del antígeno de superficie se integra en un lugar del genoma del huésped adyacente a un promotor activo, la célula se convierte en productora de antígeno de superficie. En general, en estas células no tiene lugar una replicación vírica completa. Dado que el antígeno de superficie solo puede abandonar la célula como parte de partículas víricas intactas, el antígeno se acumula en estas células y ocasiona una gran inclusión citoplasmática, que se corresponde con el retículo endoplásmico lleno de antígeno de superficie, que tiene un aspecto granular fino similar a un vidrio esmerilado.

Virus de la hepatitis C

Epidemiología y transmisión. El VHC es también una causa importante de hepatopatía. Se estima que 175 millones en todo el mundo son portadores (una prevalencia del 3%, que oscila desde el 0,1 al 12% según el país). Existe una infección crónica persistente en 3-4 millones de personas de EE. UU., mientras que el número de infecciones de reciente adquisición por VHC al año ha disminuido desde 180.000 a mediados de los años ochenta a 19.000 en el año 2006. Este bienvenido cambio se debe a la fuerte reducción de la hepatitis C asociada a transfusiones (como consecuencia de las técnicas de cribado selectivo) y a la disminución del número de infecciones en adictos a drogas por vía intravenosa (en relación con las costumbres ocasionadas por el temor a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). Sin embargo, la mortalidad por VHC seguirá aumentando durante 20-25 años, porque el tiempo de retraso desde la infección aguda a la insuficiencia hepática dura décadas. *La principal vía de transmisión es la inoculación de sangre, y el consumo de drogas intravenosas produce al menos el 60% de los casos en EE. UU.* Afortunadamente, la transmisión por hemoderivados es actualmente infrecuente y solo justifica el 4% de todas las infecciones agudas por VHC. La exposición profesional en trabajadores sanitarios explica otro 4% de los casos. La frecuencia de transmisión sexual y vertical es baja. Las infecciones de origen desconocido representan el 9-27% de los casos. *La infección por VHC progresa con una frecuencia muy superior a la infección por VHB a una enfermedad crónica y, finalmente, a la cirrosis* (fig. 15-13). De hecho, la hepatitis C es el proceso que más habitualmente obliga al trasplante hepático en EE. UU.

Estructura y genoma del virus. El VHC es un virus ARN de una sola cadena de sentido positivo de la familia *Flaviviridae*. Contiene unas regiones terminales 5' y 3' muy conservadas, que rodean una única zona de patrón de lectura abierto constituida por cerca de 9.500 nucleótidos que codifica las proteínas estructurales y no estructurales. El VHC se subclasifica en seis genotipos en función de la secuencia genética. Además, dada la escasa fidelidad en la replicación del ARN, un paciente infectado puede ser portador de muchas variantes del VHC, llamadas *cuasiespecies*. Se están estudiando relaciones entre estas y la progresión de la enfermedad, aunque parece que una alta multiplicidad de cuasiespecies se asocia a un peor pronóstico. Además, esta variabilidad dificulta los intentos de desarrollar una vacuna frente al VHC.

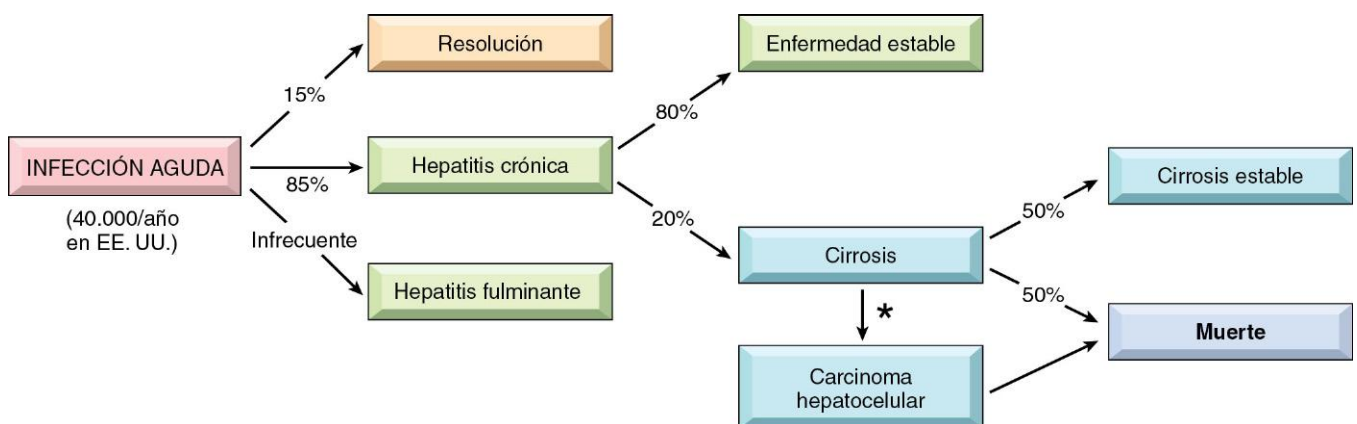


Figura 15-13 Posible pronóstico de la infección por virus de la hepatitis C en adultos, con la frecuencia anual estimada en EE. UU. Las estimaciones poblacionales se refieren a la infección recién detectada; dado el retraso de décadas en la progresión de la infección aguda a la cirrosis, la mortalidad anual real por hepatitis C es aproximadamente de 10.000 muertes al año y en 2008 se produjeron más de 22.000 fallecimientos. *El riesgo de carcinoma hepatocelular es del 1-4% anual.

Curso clínico

El período de incubación de la hepatitis C oscila entre 2 y 26 semanas, con una media de 6-12 semanas. *La hepatitis C aguda es asintomática en el 75% de los pacientes y pasa desapercibida con facilidad.* Por eso, no se sabe mucho sobre esta fase de la enfermedad. Es posible detectar ARN del VHC en la sangre en un período que puede variar desde días hasta 8 semanas, en función del tamaño del inóculo. Las concentraciones de aminotransferasas séricas aumentan en 2-12 semanas. Aunque se desarrollan anticuerpos anti-VHC neutralizantes en semanas a pocos meses, *no aportan una inmunidad eficaz (fig. 15-14).* Una respuesta inmunitaria intensa asociada a los linfocitos CD4+ y CD8+ está relacionada con una infección por VHC autolimitada, pero no se sabe por qué solo una minoría de las personas pueden eliminar la infección.

En la infección persistente, se detecta ARN-VHC circulante y las aminotransferasas aumentan de forma episódica o continua con concentraciones fluctuantes. En un pequeño porcentaje de las personas afectadas, las concentraciones de aminotransferasas son normales, a pesar de persistir las alteraciones histológicas hepáticas. Puede existir un incremento de la actividad enzimática en ausencia de síntomas clínicos, posiblemente como reflejo de brotes repetidos de necrosis de hepatocitos. *La infección persistente es la característica de la infección por VHC y afecta al 80-85% de los pacientes con una infección aguda subclínica o asintomática (v. fig. 15-13).* Se desarrolla cirrosis en el 20% de los sujetos que presentan una infección persistente; puede aparecer en el momento del diagnóstico o tardar hasta 20 años en desarrollarse. Otros pacientes tienen una infección demostrada por VHC durante décadas sin progresar a cirrosis. La hepatitis fulminante es infrecuente. *La hepatitis C se asocia a un riesgo significativamente mayor de desarrollar un CHC.*

MORFOLOGÍA

Microscópicamente, la hepatitis C crónica muestra unas características típicas de hepatitis crónica, como se ha descrito anteriormente, pero con algunas alteraciones distintas frecuentes: 1) **cambio graso**, que se debe a anomalías del metabolismo de los lípidos en los hepatocitos infectados o a la resistencia a

la insulina y al denominado síndrome metabólico (descrito más adelante); 2) **infiltrados linfoides** en los espacios portales, que, en ocasiones, llegan a formar folículos linfoides bien constituidos (v. fig. 15-7), y 3) **lesión del conducto biliar**, que puede estar relacionada con una infección directa por el virus de los colangiocitos.

Virus de la hepatitis D

Denominado también *virus de la hepatitis δ*, el virus VHD es un virus ARN único con defecto en la replicación, que solo provoca infección cuando se encapsula por HBsAg. Por tanto, *aunque taxonómicamente es distinto del VHB, el VHD depende totalmente de la coinfección con VHB para su multiplicación.* La hepatitis δ se produce en dos situaciones: 1) coinfección aguda tras la exposición a un suero que contiene VHD y VHB, y 2) sobreinfección de un portador crónico del VHB por un inóculo nuevo de VHD. En la coinfección se debe establecer, en primer lugar, la infección por VHB antes de que se produzcan cantidades suficientes de HBsAg para la producción de viriones de VHD. La mayor parte de los pacientes coinfectados eliminan el virus y se recuperan por completo. Por el contrario, la mayoría de las personas sobreinfectadas presentan una aceleración de la hepatitis, que evoluciona a una hepatitis crónica más grave en 4-7 semanas.

La infección por VHD se produce a escala mundial, y su prevalencia oscila entre el 8% en los portadores de HBsAg del sur de Italia y hasta el 40% entre africanos y pacientes de Oriente Medio. Sorprendentemente, la infección por VHD es rara en el sudeste asiático y China, áreas con infección endémica por VHB. Se han descrito brotes epidémicos periódicos en regiones subtropicales de Perú, Colombia y Venezuela. En EE. UU., la infección por VHD queda limitada, básicamente, a drogadictos y personas sometidas a múltiples transfusiones (p. ej., hemófilos), con prevalencias del 1-10%.

El ARN del VHD y el antígeno del VHD (Ag VHD) se detectan en la sangre y el hígado justo antes de que aparezca la enfermedad aguda sintomática y en los primeros días de la misma. *Los anticuerpos IgM anti-VHD son el indicador más fiable de exposición reciente al VHD*, dado que aparecen en concentraciones altas de

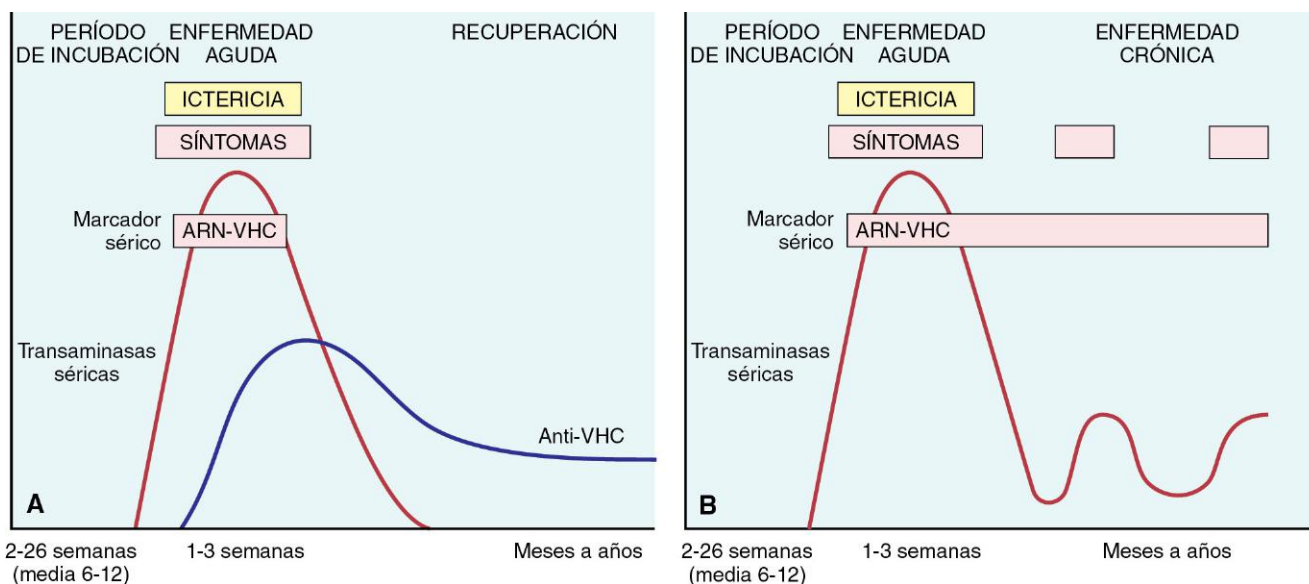


Figura 15-14 Secuencia de marcadores serológicos de la hepatitis C. **A.** Infección aguda con resolución. **B.** Progresión a la infección crónica. Véanse las abreviaturas en el texto.

forma temporal en el período postinfeccioso inmediato. La infección aguda por VHD y VHB se reconoce mejor por la detección de anticuerpos IgM frente al Ag VHD y el HBcAg (indicativo de una infección reciente por VHB). En la hepatitis crónica δ originada por sobreinfección por el VHD, existen HBsAg en suero y anticuerpos anti-VHD (IgM e IgG), que persisten en concentraciones bajas durante meses o períodos más prolongados.

Virus de la hepatitis E

La hepatitis E se transmite por vía enteral y es una infección transmitida por el agua después de la lactancia. El VHE es endémico en la India, donde se debe a la contaminación fecal del agua de consumo. La prevalencia de anticuerpos IgG anti-VHE se acerca al 40% en la población hindú. Se han publicado epidemias en Asia, África subsahariana y México. Las infecciones esporádicas parecen raras; afectan, principalmente, a viajeros y justifican más del 50% de los casos de hepatitis vírica aguda esporádica en la India. *En la mayor parte de los casos, la enfermedad es autolimitada; el VHE no se asocia a hepatopatías crónicas o viremia persistente. Un rasgo característico de esta infección es la elevada mortalidad en gestantes, que se aproxima al 20%.* El período de incubación medio tras la exposición son 6 semanas (intervalo 2-8 semanas).

El VHE es un virus ARN de una sola cadena sin envoltura. Durante la infección activa se puede reconocer un antígeno específico, Ag VHE, en el citoplasma de los hepatocitos. Los virus se pueden detectar en las heces, y en el suero se reconocen anticuerpos IgM e IgG frente a VHE.

Características clínicas y pronóstico de las hepatitis víricas

Se pueden desarrollar una serie de síndromes clínicos tras la exposición a los virus de la hepatitis:

- *Infección aguda asintomática:* exclusivamente evidencia serológica
- *Hepatitis aguda:* anictérica o icterica
- *Hepatitis fulminante:* necrosis hepática submasiva o masiva con insuficiencia hepática aguda
- *Hepatitis crónica:* asociada o no a progresión a cirrosis
- *Estado de portador crónico:* asintomático sin enfermedad aparente

No todos los virus hepatótrofos provocan alguno de estos síndromes clínicos (v. tabla 15-6). Como ya se ha comentado antes, la persistencia vírica y el desarrollo de enfermedad crónica son mucho más frecuentes tras la infección por VHC que por VHB. *Dado que otras causas infecciosas y no infecciosas, sobre todo los fármacos y las toxinas, pueden ocasionar unos síndromes clínicos básicamente idénticos, los estudios serológicos resultan fundamentales para establecer el diagnóstico de la hepatitis vírica e identificar los tipos de virus.*

A continuación, se describe brevemente el pronóstico clínico de las hepatitis víricas.

Infección asintomática. No resulta sorprendente que los pacientes con infección asintomática solo sean diagnosticados de forma incidental a raíz de un aumento mínimo de las aminotransferasas séricas o cuando se demuestran unos anticuerpos antivíricos.

Hepatitis vírica aguda. Cualquiera de los virus hepatótrofos puede provocar una hepatitis vírica aguda. Las infecciones agudas por VHB se detectan con facilidad, pero es raro que se diagnostiquen las ocasionadas por VHC. Aunque la siguiente descripción alude, principalmente, a las infecciones por VHB, *la hepatitis vírica aguda de cualquier etiología se puede clasificar en cuatro fases: 1) período de incubación; 2) fase sintomática preictérica; 3) fase sintomática icterica (con ictericia sistémica y de la esclerótica), y 4) convalecencia.*

La infecciosidad máxima, que se atribuye a la existencia de partículas víricas infecciosas circulantes, se produce durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días sintomáticos agudos. La fase preictérica se caracteriza por síntomas generales inespecíficos. Tras el malestar se producen en unos días un estado de fatigabilidad generalizada, náuseas y pérdida del apetito. La pérdida de peso, la febrícula, las cefaleas, los dolores musculares y articulares, los vómitos y la diarrea son síntomas inconstantes. Aproximadamente el 10% de los pacientes con una hepatitis B aguda desarrollan un síndrome similar a la enfermedad del suero, caracterizado por fiebre, exantema y artralgias, que se deben a los inmunocomplejos circulantes. El origen relacionado con la hepatitis de todos estos síntomas se debe sospechar ante el aumento de las aminotransferasas séricas. La exploración física muestra un hígado ligeramente aumentado de tamaño doloroso. Algunos pacientes muestran síntomas inespecíficos más graves, con fiebre de mayor intensidad, escalofríos y cefalea, que, en ocasiones, se asocian a dolor en el cuadrante superior derecho y un aumento del tamaño del hígado que resulta doloroso. Es sorprendente que, cuando estos pacientes inician la fase icterica, a menudo estos síntomas ceden. La ictericia se debe, principalmente, a una hiperbilirrubinemia conjugada, que se asocia a orina oscura. Cuando se lesionan los hepatocitos y se produce la consiguiente alteración en la conjugación de la bilirrubina, puede aparecer también una hiperbilirrubinemia no conjugada. Las heces pueden tener un color claro y la retención de sales biliares ocasiona prurito. Es frecuente que exista una fase icterica en adultos (no en niños) infectados por VHA, la cual se describe en la mitad de los pacientes con VHB y está ausente en casi todos los casos de VHC. En un período que dura de pocas semanas a unos meses, la ictericia y la mayor parte de los síntomas sistémicos desaparecen durante la fase de convalecencia.

Hepatitis fulminante. En un porcentaje de pacientes con hepatitis aguda A, B, D o E muy pequeño, se produce un fracaso hepático agudo por necrosis hepática masiva (salvo en los sujetos inmunodeprimidos, el VHC prácticamente nunca provoca este fracaso hepático agudo). Los casos que evolucionan de forma más prolongada en semanas o meses suelen denominarse «necrosis hepática subaguda»; el hígado muestra tanto necrosis masiva como hiperplasia regenerativa. Como se comenta más adelante, los fármacos y las sustancias químicas también pueden ocasionar una necrosis hepática masiva.

Hepatitis crónica. La hepatitis crónica se define por la presencia de evidencia sintomática, bioquímica o serológica de hepatopatía mantenida o recidivante durante más de 6 meses, con demostración histológica de inflamación y necrosis. Aunque la mayor parte de los casos se deben a los virus de la hepatitis, existen muchas otras causas de hepatitis crónica (descritas más adelante), como la autoinmunidad, los fármacos y las toxinas, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de AAT.

El determinante más importante de la probabilidad de desarrollar una hepatitis crónica progresiva es la etiología, no el patrón histológico. En concreto, es notable la tendencia del VHC a producir una hepatitis crónica que evoluciona a cirrosis (v. fig. 15-13), sean cual sean las características histológicas en el momento de la valoración inicial.

Las características clínicas de la hepatitis crónica son muy variables y no predicen el pronóstico. En algunos pacientes, los únicos signos de cronicidad pueden ser el aumento persistente de las concentraciones de aminotransferasas séricas. Los síntomas evidentes más frecuentes son la fatiga y, con menos frecuencia, el malestar, la pérdida de apetito y los brotes de ictericia leve. Los hallazgos físicos son escasos y entre los más frecuentes se encuentran angiomatosos en araña, eritema palmar,

hepatomegalia leve e hipersensibilidad hepática. Los estudios de laboratorio pueden mostrar una prolongación del tiempo de protrombina y, en algunos casos, hipergammaglobulinemia, hiperbilirrubinemia y un ligero aumento de la concentración de fosfatasa alcalina. En algunos casos de infección por VHB y VHC, los complejos antígeno-anticuerpo circulantes provocan una enfermedad por inmunocomplejos que cursa como vasculitis (subcutánea o visceral) (v. capítulo 9) y glomerulonefritis (v. capítulo 13). Hasta el 50% de los pacientes con hepatitis C presentan crioglobulinemia.

La evolución clínica es muy variable. En ocasiones, los sujetos con hepatitis C presentan una remisión espontánea o evolucionan de forma indolente sin progresión durante años. Por el contrario, algunos pacientes tienen una enfermedad rápidamente progresiva y desarrollan cirrosis en pocos años. Las principales causas de muerte en los individuos con una hepatitis crónica se relacionan con la cirrosis —en concreto con la insuficiencia hepática, la encefalopatía hepática, la hematemesis masiva secundaria a varices esofágicas y el CHC—.

Estado de portador. Un *portador* es una persona asintomática que alberga y puede transmitir un germen. En el caso de los virus hepatótrofos, los portadores son aquellos que:

- Albergan uno de los virus, pero no tienen síntomas ni alteraciones histológicas de hepatitis significativas en la biopsia hepática
- Tienen una lesión hepática en la biopsia (p. ej., una leve actividad necrótico-inflamatoria y cicatrices que se mantienen en un estadio no cirrótico precoz), pero que, básicamente, no presentan síntomas o discapacidad

Ambos tipos de portador son reservorios de la infección. La producida por VHB en fases precoces de la vida, sobre todo por transmisión vertical durante el parto, determina que el paciente sea portador en el 90-95% de los casos. Por el contrario, solo el 1-10% de los adultos que se infectan por VHB se convierten en portadores. Los pacientes con alteraciones de la inmunidad muestran especial tendencia a convertirse en portadores. Esta situación está menos clara en el caso del VHD, aunque existe un riesgo bajo bien definido de hepatitis D tras la transfusión, lo que sugiere un estado de portador crónico asociado a una infección por VHB. El 0,2-0,6% de la población general de EE. UU. es portadora de VHC.

Otras infecciones víricas hepáticas

- La *infección por virus de Epstein-Barr (VEB)* puede ocasionar una hepatitis leve durante la fase aguda de una mononucleosis infecciosa.
- La *infección por citomegalovirus*, sobre todo en los recién nacidos o en sujetos inmunodeprimidos, puede provocar los típicos cambios citomegálicos por este virus en casi cualquier célula hepática, como los hepatocitos, los colangiocitos y las células endoteliales.
- La infección por *virus herpes simple* puede afectar a los hepatocitos en recién nacidos o pacientes inmunodeprimidos, con aparición de los típicos cambios citopáticos y necrosis hepática.
- La *fiebre amarilla*, que ha sido una causa importante y grave de hepatitis en los países tropicales, produce apoptosis de los hepatocitos, que puede ser extensa. Los hepatocitos apoptóticos son intensamente eosinófilos y se denominan *corpos de Councilman* en honor al patólogo que los describió. Con menos frecuencia se pueden encontrar casos de hepatitis en niños y en pacientes inmunodeprimidos con infecciones por el virus de la rubéola, adenovirus o enterovirus.

RESUMEN

Hepatitis vírica

- En el alfabeto de los virus hepatótrofos resultan útiles algunas reglas nemotécnicas:
 - Los virus con vocal (hepatitis A y E) nunca producen hepatitis crónica, solo aguda (del inglés *acute*).
 - Solo los virus con consonantes (hepatitis B, C y D) pueden provocar una enfermedad crónica (C para consonante y para crónica).
 - La hepatitis B se transmite por la sangre (del inglés *blood*), el parto (del inglés *birthing*) y las relaciones sexuales (del término *bonking* empleado en el Reino Unido).
 - La hepatitis C es la única infección vírica que es crónica con mayor frecuencia (casi nunca se detecta de forma aguda; el 85% o más de los pacientes desarrollan una hepatitis crónica y el 20% sufren cirrosis).
 - La hepatitis D, el agente δ (delta), es un virus defectivo, que se debe coinfectar con la hepatitis B para adquirir la capacidad de infectar y replicarse.
 - El virus de la hepatitis E es endémico en regiones ecuatoriales y, con frecuencia, epidémico.
- Las células inflamatorias en las hepatitis víricas agudas y crónicas suelen ser, principalmente, linfocitos T; la diferencia radica en el patrón de la lesión, no en la naturaleza de la infiltración.
- Es fundamental valorar con una biopsia los casos de hepatitis vírica crónica para establecer el grado de la enfermedad y estadificarla, lo que permite decidir si el paciente debe someterse a los, con frecuencia duros, tratamientos antivíricos.
- Los pacientes con infecciones de larga evolución por VHB o VHC tienen un riesgo aumentado de desarrollar un CHC, incluso sin una cirrosis establecida.

Hepatitis autoinmunitaria

La hepatitis autoinmunitaria es un trastorno crónico asociado a características histológicas que pueden resultar indistinguibles de las hepatitis crónicas víricas. Esta enfermedad puede seguir un curso indolente o más grave y es típica la espectacular respuesta al tratamiento inmunosupresor. Entre sus principales características se encuentran:

- Predominio en mujeres (70%)
- Ausencia de datos serológicos de infección vírica
- Aumento de las concentraciones de IgG sérica (superiores a 2,5 g/dl)
- Concentraciones altas de autoanticuerpos en el 80% de los casos
- Presencia de otras formas de enfermedad autoinmunitaria hasta en el 60% de los pacientes, entre ellas la artritis reumatoide, la tiroiditis, el síndrome de Sjögren y la colitis ulcerosa.

La hepatitis autoinmunitaria se puede dividir en subtipos según los autoanticuerpos que se elaboran, pero no está clara la repercusión de esta clasificación para el tratamiento clínico. En la mayor parte de los pacientes se identifican anticuerpos antinucleares circulantes, anticuerpos frente al músculo liso, anticuerpos microsomáticos renales/hepáticos y/o anticuerpos frente al antígeno soluble hígado/páncreas. Estos anticuerpos se pueden detectar mediante inmunofluorescencia o pruebas de inmunoadsorción ligada a enzimas. Los principales efectores de las lesiones celulares en la hepatitis autoinmunitaria parecen los linfocitos

colaboradores CD4+. La hepatitis autoinmunitaria puede cursar como una hepatitis crónica leve o grave. En general, la respuesta al tratamiento inmunosupresor es muy buena, aunque la remisión completa de la enfermedad es infrecuente. El riesgo global de cirrosis, que es la principal causa de muerte, es del 5%.

MORFOLOGÍA

Aunque la hepatitis autoinmunitaria comparte los patrones de lesión con la hepatitis vírica aguda o crónica, la evolución temporal de los cambios histológicos es distinta. En la hepatitis vírica, la fibrosis se produce tras años o décadas de lesión parenquimatosa acumulativa lenta, mientras que en la hepatitis autoinmunitaria parece existir una fase precoz con lesiones celulares e inflamación intensa seguida de una rápida cicatrización. Cabe destacar que, por motivos no determinados, esta oleada precoz de lesión hepatocítica y necrosis suele ser subclínica. La evolución clínica se correlaciona con un número limitado de patrones histológicos:

- Lesiones hepatocíticas muy graves asociadas a una **necrosis confluyente** generalizada
- Inflamación intensa asociada a una cicatrización evolucionada
- **Cirrosis quemada**, que se asocia a pocas lesiones o fenómenos inflamatorios activos. En el pasado este tipo de categoría era la más frecuente en el momento del diagnóstico, pero un mejor conocimiento clínico de la hepatitis autoinmunitaria ha permitido establecer el diagnóstico de forma más precoz. Es importante recordar que en la infiltración inflamatoria mononuclear de la hepatitis autoinmunitaria se suelen encontrar **abundantes células plasmáticas**

Lesiones mediadas por fármacos o toxinas que recuerdan a la hepatitis

Muchos fármacos tienen efectos que pueden confundirse con las características de las hepatitis víricas agudas o crónicas o las hepatitis autoinmunitarias.

- Como ya se ha comentado, la *toxicidad por paracetamol* es una de las principales causas de insuficiencia aguda que obliga al trasplante hepático. Las características histológicas pueden ser indistinguibles de las asociadas a una hepatitis A o B aguda fulminante.
- La *isoniacida* es un ejemplo de hepatotóxica idiosincrásica, que puede provocar una hepatitis crónica que recuerda de forma muy llamativa a la hepatitis crónica vírica y que se puede resolver o no tras retirar el agente responsable.
- Otros fármacos (p. ej., minociclina o nitrofurantoína) o toxinas pueden provocar una hepatitis autoinmunitaria con todas las características clínicas e histológicas típicas de la enfermedad: autoanticuerpos, aumento de IgG e infiltración hepática con abundantes células plasmáticas. Estos casos pueden responder, en ocasiones, al tratamiento inmunosupresor, pero no siempre lo hacen y evolucionan a cirrosis, aunque se retire el fármaco iniciador.

HÍGADO GRASO DE ORIGEN ALCOHÓLICO Y NO ALCOHÓLICO

El alcohol es una causa bien conocida de hígado graso en adultos y puede manifestarse histológicamente como una esteatosis, una esteatohepatitis y una cirrosis. En estos últimos años se ha hecho evidente que otra entidad, el denominado HGNA, puede imitar todo el espectro de cambios hepáticos típicamente asociados al

alcoholismo. El HGNA (descrito detalladamente más adelante) se asocia a resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemias, que, en conjunto, reciben el nombre de síndrome metabólico. Dado que no se pueden diferenciar los cambios morfológicos del hígado graso alcohólico y del HGNA, se describen de forma global y, a continuación, se analizan los rasgos clínicos diferenciales de estas dos entidades.

MORFOLOGÍA

En el hígado graso existen tres categorías de alteraciones hepáticas, que pueden aparecer combinadas de cualquier forma: esteatosis (cambio graso); hepatitis (alcohólica o esteatohepatitis), y fibrosis.

Esteatosis hepatocelular. La acumulación de grasa en los hepatocitos suele comenzar por los centrolobulillares. Las gotas de lípidos pueden ser pequeñas (microvesiculares) o grandes (macrovesiculares) y estas últimas ocupan todo el citoplasma de la célula y desplazan el núcleo. Cuando la esteatosis se vuelve más extensa, la acumulación de lípidos se extiende desde la vena central a los hepatocitos situados en la parte central del lobulillo y, por último, los periportales (fig. 15-15). Macroscópicamente, el hígado graso con una esteatosis extensa es grande (puede pesar 4-6 kg o incluso más), blando, amarillento y graso.

Esteatohepatitis. Típicamente, estos cambios son más pronunciados en pacientes que consumen alcohol que en el HGNA, pero se pueden ver grados variables de cambio graso hepático en cualquier proceso.

- **Balonamiento de los hepatocitos.** Focos aislados o dispersos de células con edema y necrosis; igual que sucede en la esteatosis, estas características son más prominentes en las regiones centrolobulillares.
- **Cuerpos de Mallory-Denk.** Estas estructuras corresponden a marañas de filamentos intermedios (incluidas citoqueratinas 8 y 18 ubicuitinadas) y se reconocen como unas inclusiones eosinófilas citoplasmáticas en los hepatocitos en degeneración (fig. 15-16).
- **Infiltración por neutrófilos.** La infiltración, principalmente, de neutrófilos puede permear el lobulillo y acumularse

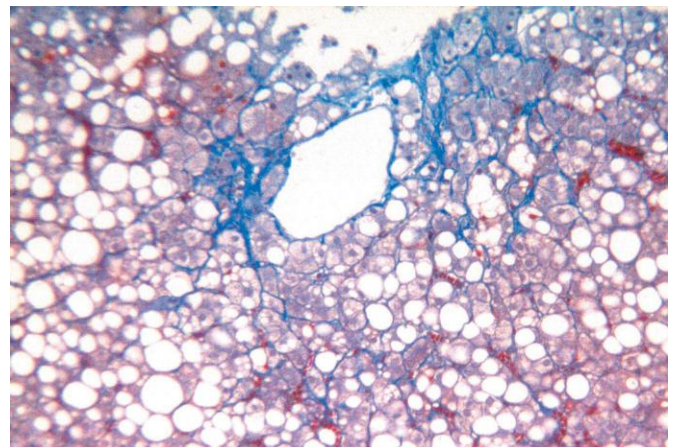


Figura 15-15 Hígado graso. La esteatosis macrovesicular es más llamativa alrededor de la vena central y se extiende hacia fuera, en dirección a los espacios portales, conforme se agrava el proceso. La grasa intracitoplasmática se reconoce como vacuolas claras. Se observa cierto grado de fibrosis (teñido de azul) con un patrón perisinusoidal característico en «alambre de gallinero». (Tinción tricrómica de Masson.)

(Por cortesía de la Dra. Elizabeth Brunt, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri.)

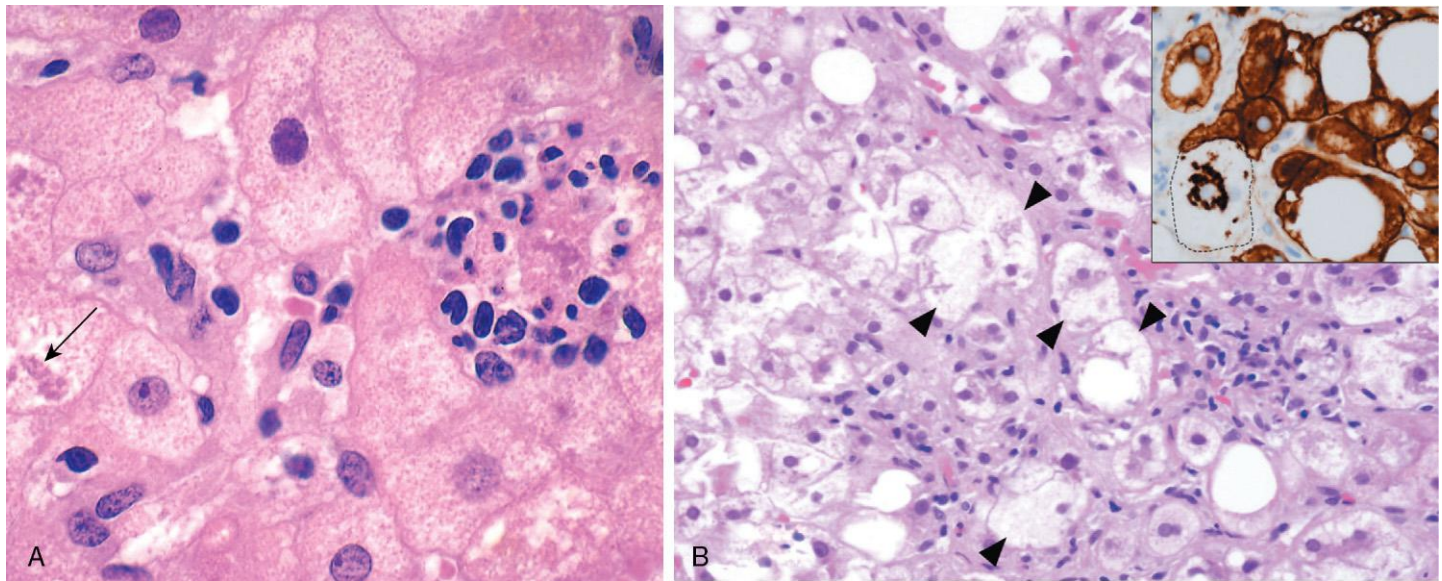


Figura 15-16 **A.** Hepatitis alcohólica con cúmulos de células inflamatorias, que marcan el lugar correspondiente a un hepatocito necrótico. Se reconoce un cuerpo de Mallory-Denk en otro hepatocito (flecha). **B.** Esteatohepatitis con balonamiento de muchos hepatocitos (puntas de flecha) que contienen llamativos cuerpos de Mallory-Denk; asimismo, se reconocen cúmulos de células inflamatorias; en el recuadro se muestra la positividad de la inmunotinción para queratinas 8 y 18 (parda) en la mayor parte de los hepatocitos, incluidos los que contienen vacuolas de grasa, que muestran una tinción normal en el citoplasma, a diferencia de las células en las que se produce balonamiento (línea de puntos), en las que las queratinas se colapsan dentro del cuerpo de Mallory-Denk y dejan vacío el citoplasma. (Por cortesía de la Dra. Elizabeth Brunt, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri.)

alrededor de los hepatocitos en degeneración, sobre todo los que contienen cuerpos de Mallory-Denk. Pueden reconocerse también linfocitos y macrófagos en los espacios portales o en el parénquima (fig. 15-16, A y B).

Esteatohepatitis con fibrosis. El hígado graso de cualquier tipo presenta un tipo de cicatrización característico. Igual que todos los demás cambios, la fibrosis aparece, en primer lugar, en la región centrolobulillar como una **esclerosis de la vena central**. Después aparecen cicatrices perisinusoidales en el espacio de Disse de la región centrolobulillar y, posteriormente, se extiende hacia fuera, rodeado de hepatocitos individuales o pequeños grupos de los mismos con un **patrón en «calambre de gallinero»** (v. fig. 15-15). Estos tractos de fibrosis acaban uniéndose a los espacios portales y empiezan a condensarse para dar lugar a **tabiques fibrosos porto-centrales**. Cuando

estos se van haciendo más prominentes, el hígado adopta un aspecto nodular cirrótico. Dado que en la mayor parte de los casos de hepatopatía grasa la causa responsable persiste, la continua subdivisión de los nódulos establecidos por nuevas cicatrices perisinusoidales conduce al clásico aspecto de la **cirrosis micronodular o de Laennec**. En fases tempranas, el hígado es pardo-amarillento y graso, y está aumentado de tamaño. Sin embargo, si la lesión persiste y en el curso de años, el hígado se acaba transformando en un órgano pardo, retraído y no graso, constituido por nódulos cirróticos, que, normalmente, miden menos de 0,3 cm de diámetro —lo que es menos de lo que se suele observar en la mayor parte de las hepatitis crónicas víricas (fig. 15-17)—. El hígado cirrótico terminal puede entrar en una fase «quemada» sin cambio graso ni otros rasgos típicos (fig. 15-18). La mayor parte de los casos de **cirrosis criptógena** sin causa clara son formas «quemadas» de HGNA.

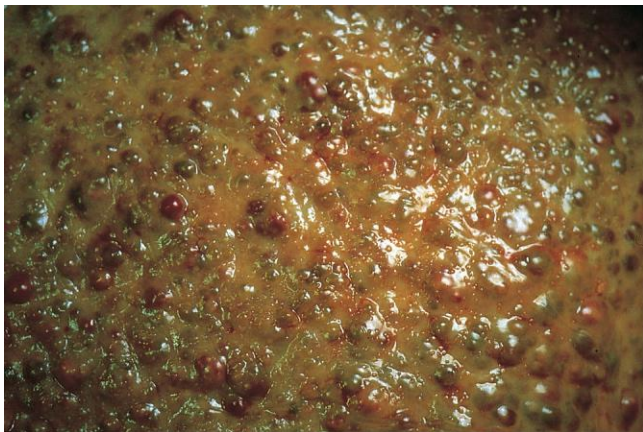


Figura 15-17 Cirrosis alcohólica. La nodularidad difusa característica de la superficie es inducida por las cicatrices fibrosas subyacentes. En esta imagen de gran aumento, el tamaño medio de los nódulos es 3 mm. El tinte verdoso se debe a la estasis biliar.

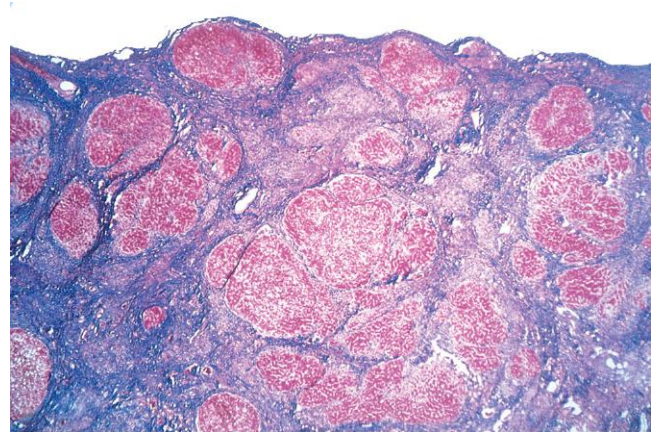


Figura 15-18 Esteatohepatitis que provoca cirrosis. Los nódulos pequeños están atrapados en un tejido fibroso que se tiñe en azul; la acumulación de grasa no se reconoce ya en este estadio «quemado». (Tinción tricrómica de Masson.)

Hepatopatía alcohólica

El consumo excesivo de alcohol provoca más del 60% de las hepatopatías crónicas en los países occidentales y es responsable del 40-50% de las muertes secundarias a una cirrosis. Las siguientes estadísticas nos reflejan la magnitud del problema en EE. UU.:

- Más de 10 millones de norteamericanos son alcohólicos.
- El abuso de alcohol es la quinta causa más importante de muerte y produce 80.000-85.000 muertes al año. De estas muertes, unas 20.000 se pueden atribuir de forma directa a una cirrosis terminal; otras 10.000-12.000 son consecuencia de accidentes de tráfico.
- Entre el 25-30% de los pacientes hospitalizados tienen problemas relacionados con el abuso del alcohol.

El consumo crónico de alcohol se asocia a muchos efectos adversos (v. capítulo 7). Entre los más importantes se encuentran las formas solapadas características de hígado graso relacionado con el alcohol que ya se han descrito: 1) esteatosis hepática; 2) hepatitis alcohólica, y 3) fibrosis y cirrosis, que, en conjunto, se denominan *hepatopatía alcohólica* (fig. 15-19).

El 90-100% de los bebedores importantes desarrollan hígado graso (esteatosis hepática), y el 10-35% de ellos, una hepatitis alcohólica, mientras que solo el 8-20% de los alcohólicos crónicos sufren cirrosis. La esteatosis, la hepatitis alcohólica y la fibrosis se pueden desarrollar de forma independiente y no representan necesariamente un espectro de cambios continuos. El 10-20% de los pacientes con una cirrosis alcohólica acaban presentando un CHC.

PATOGENIA

La ingesta a corto plazo de 80 g de etanol diarios (5-6 cervezas o 220-250 ml de un licor de 40°) suele producir cambios hepáticos leves reversibles, como hígado graso. La ingesta crónica de 40-80 g/día se considera un factor de riesgo límite para sufrir lesiones graves. Por motivos que se pueden relacionar con un menor metabolismo gástrico del etanol y con diferencias en la composición corporal, las mujeres son más susceptibles que los hombres a presentar lesiones hepáticas. Parece que la frecuencia de ingesta y el tipo de alcohol consumido influyen sobre el riesgo de sufrir lesiones hepáticas. Por ejemplo, el consumo de gran cantidad de alcohol con rapidez (atrachón) provoca más daños hepáticos que uno más continuo y de menor intensidad. Debe existir algún factor de riesgo individual, posiblemente genético, pero no se dispone de ningún marcador de susceptibilidad fiable. Dado que se desconocen los factores que determinan la lesión hepática, no es posible establecer un límite superior de consumo **seguro** de alcohol.

El metabolismo del etanol por la alcohol deshidrogenasa y el sistema de oxidación del etanol microsómico se describe en el capítulo 7. Como ya se ha comentado, la inducción del citocromo P-450 por el consumo crónico de alcohol aumenta la transformación de otros fármacos a metabolitos tóxicos. En concreto, este efecto puede acelerar el metabolismo del paracetamol y dar lugar a metabolitos muy tóxicos, con lo que aumenta el riesgo de lesión hepática, incluso con dosis terapéuticas. A continuación, se describen los efectos negativos del alcohol y sus productos derivados sobre la función hepatocelular.

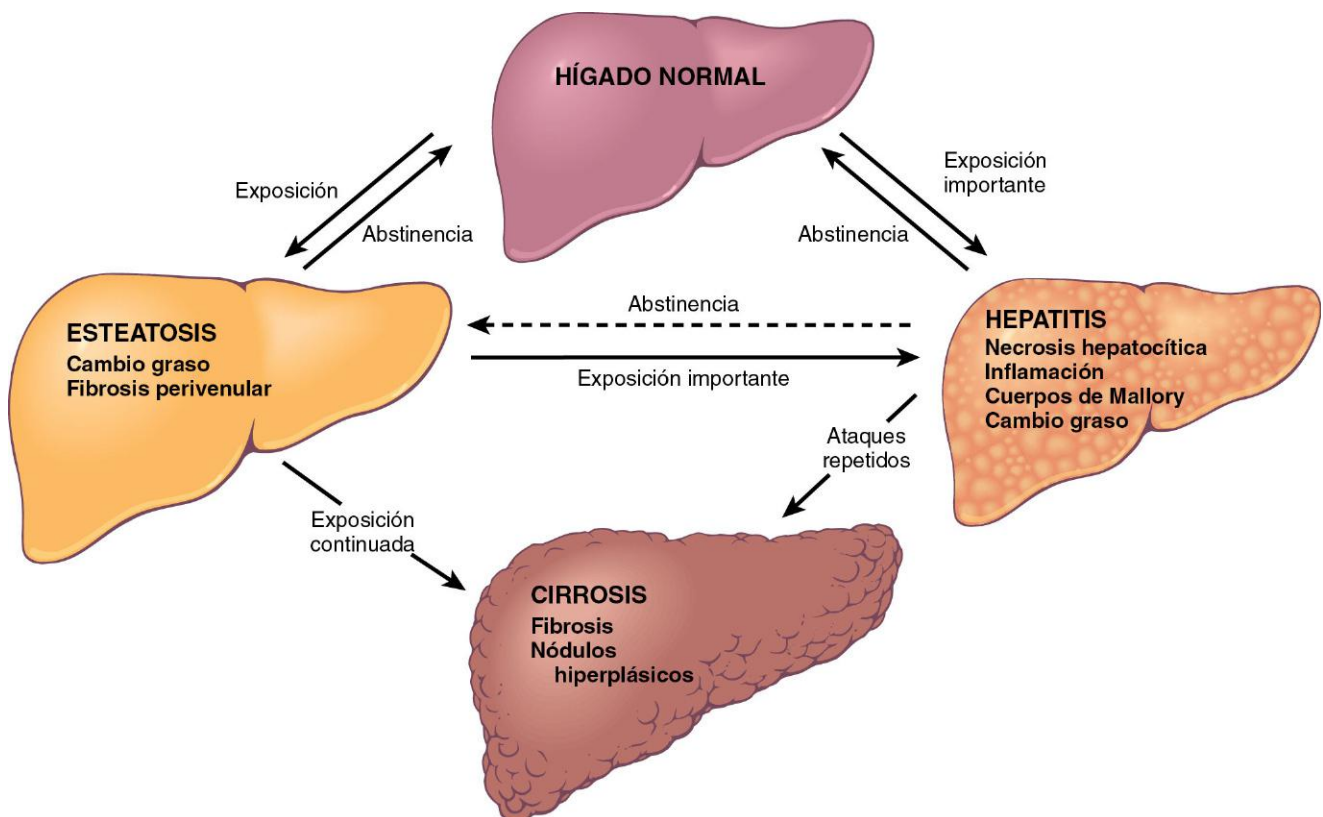


Figura 15-19 Hepatopatía alcohólica. Se muestran las interrelaciones entre esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica, además de describirse las características morfológicas microscópicas clave. Como se ha comentado en el texto, hay que recordar que la esteatosis, la hepatitis alcohólica y la cirrosis se pueden desarrollar de forma independiente, sin necesidad de formar un continuo.

La **esteatosis hepatocelular** se debe a varios mecanismos:

- 1) los sustratos se alejan del catabolismo y se desvían hacia la síntesis de lípidos debido a la generación de un exceso de nicotinamida-adenina dinucleótido en relación con el metabolismo del etanol por la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa;
- 2) alteraciones en el ensamblaje y la secreción de las lipoproteínas,
- y 3) aumento del catabolismo periférico de las grasas.

Las causas de la **hepatitis alcohólica** no están claras, pero puede deberse a uno o más de los siguientes productos intermedios del etanol y sus metabolitos con capacidad tóxica:

- **Acetaldehído** (un metabolito fundamental del etanol) induce la peroxidación de los lípidos y la formación de un aducto de proteína-acetaldehído, que puede alterar la función del citoesqueleto y de la membrana.
- El **alcohol** afecta directamente a la organización del citoesqueleto (como reflejan los cuerpos de Mallory-Denk), a la función de las mitocondrias y a la fluidez de la membrana.
- Las **especies reactivas del oxígeno** generadas durante la oxidación del etanol por parte del sistema de oxidación del etanol de los microsomas reaccionan con las membranas y las proteínas, y las lesionan. Las especies reactivas del oxígeno también son producidas por los neutrófilos, que infiltran los focos de necrosis de hepatocitos.
- La **inflamación mediada por citocinas** y la lesión celular es una característica fundamental de la hepatitis alcohólica y, en general, de la hepatopatía alcohólica. Se considera que el TNF es el principal efector de las lesiones, aunque también pueden participar las interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8. Los principales estímulos para la producción de citocinas en la hepatopatía alcohólica son las especies reactivas del oxígeno, como se ha comentado antes, y los productos microbianos (p. ej., endotoxinas) derivados de las bacterias intestinales.

Dado que la generación de acetaldehído y radicales libres es máxima en la región centrolobulillar, esta es la más susceptible a las lesiones tóxicas. En esta área del lobulillo se desarrolla fibrosis pericelular y sinusoidal. La hepatitis vírica simultánea, sobre todo por virus de la hepatitis C, es un acelerador importante de la hepatopatía en alcohólicos. La prevalencia de la hepatitis C en alcohólicos es del 30% (y al contrario).

Por motivos desconocidos, la **cirrosis** solo se desarrolla en un pequeño porcentaje de alcohólicos crónicos. Cuando la abstinencia es completa, se puede encontrar cierta regresión de las cicatrices en todos los casos, y la regeneración transforma el hígado micronodular en un órgano cirrótico macronodular; en pocos casos la cirrosis se resuelve completamente.

Características clínicas

La **esteatosis hepática** puede ser inocua o provocar una hepatomegalia con un ligero aumento de la bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas. Es rara la afectación hepática grave. La retirada del alcohol y una dieta adecuada como tratamiento son suficientes.

Se estima que se necesitan unos 15-20 años de consumo excesivo de alcohol para desarrollar una **cirrosis alcohólica**, pero la **hepatitis alcohólica** puede aparecer solo semanas o meses después de un consumo constante. La aparición típica es aguda y suele debutar tras un episodio de consumo especialmente intenso. Los síntomas y las alteraciones en las pruebas de laboratorio oscilan desde mínimas a graves. La mayor parte de los pacientes presentan malestar, anorexia, pérdida de peso, molestias abdominales altas, hepatomegalia dolorosa y fiebre. Entre los hallazgos de laboratorio típicos se encuentran hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y leucocitosis por neutrófilos. Las concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato

aminotransferasa suelen estar aumentadas, pero, en general, por debajo de 500 U/ml. El pronóstico no se puede predecir; cada brote de hepatitis se asocia a un riesgo de muerte del 10-20%. Los brotes repetidos conducen a cirrosis en un tercio de los casos en pocos años; la hepatitis alcohólica puede superponerse también a una cirrosis.

Las manifestaciones de la cirrosis alcohólica son similares a las de otros tipos de cirrosis descritos antes. En general, los primeros signos de la cirrosis se relacionan con las complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Los estigmas de cirrosis (p. ej., un abdomen muy distendido por la ascitis, adelgazamiento de las extremidades, cabeza de medusa) pueden ser los rasgos de presentación. Otra opción es que el paciente debute con una hemorragia por varices o una encefalopatía hepática, con riesgo de muerte. En otros casos algunos síntomas insidiosos, como malestar, debilidad, pérdida de peso y falta de apetito, anteceden al desarrollo de ictericia, ascitis y edema periférico. Los hallazgos de laboratorio reflejan la hepatopatía en desarrollo y entre ellos se encuentran un aumento de las concentraciones de aminotransferasas séricas, hiperbilirrubinemia, un incremento variable de la fosfatasa alcalina, hipoproteinemia (globulinas, albúmina y factores de la coagulación) y anemia. Por último, la cirrosis puede no asociarse a clínica y descubrirse en la autopsia o cuando un factor de estrés, como una infección o un traumatismo, desequilibra la balanza hacia la insuficiencia hepática. En los alcohólicos crónicos, el alcohol puede convertirse en una fuente fundamental de calorías en la dieta y desplazar a otros nutrientes, lo que provoca malnutrición y deficiencias de vitaminas (p. ej., tiamina, vitamina B₁₂). Estos efectos se multiplican por las alteraciones de la función digestiva, debidas, sobre todo, a las lesiones crónicas de la mucosa gástrica e intestinal y la pancreatitis.

El pronóstico a largo plazo de los alcohólicos con hepatopatía es variable. El aspecto más importante del tratamiento es la abstinencia del alcohol. La supervivencia a los 5 años de los abstinentes se aproxima al 90% cuando no han desarrollado ictericia, ascitis o hematemesis, aunque se reduce hasta el 50-60% en aquellas personas que siguen consumiendo alcohol. Las causas de muerte en los pacientes con una hepatopatía alcohólica terminal son:

- Insuficiencia hepática
- Hemorragia digestiva masiva
- Infección intercurrente (a la que las personas afectadas están predisuestas)
- Síndrome hepatorenal
- CHC en el 3-6% de los casos

RESUMEN

Hepatopatía alcohólica

- La hepatopatía alcohólica se manifiesta, fundamentalmente, de tres modos: esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y cirrosis, que pueden producirse solas o coexistir.
- El consumo de 50-60 g/día de alcohol se considera el umbral para el desarrollo de una hepatopatía alcohólica.
- La cirrosis suele aparecer tras 10-15 años de ingesta o más, pero solo se produce en un pequeño porcentaje de los pacientes alcohólicos crónicos; la cirrosis alcohólica tiene las mismas características clínicas y morfológicas que la ocasionada por una hepatitis vírica.
- Entre los múltiples efectos patológicos del alcohol se encuentran cambios en el metabolismo de los lípidos, reducción de la exportación de las lipoproteínas y lesiones celulares ocasionadas por las especies reactivas del oxígeno y las citocinas.

Hígado graso no alcohólico

El HGNA es un trastorno frecuente en el cual se produce un hígado graso en una persona que no consume alcohol. El hígado puede presentar cualquiera de los tres tipos de cambios descritos antes (esteatosis, esteatohepatitis y cirrosis). El término esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se utiliza para describir las características clínicas francas de una lesión hepática, como aumento de las concentraciones de transaminasas, y las alteraciones histológicas de la hepatitis comentadas antes. El HGNA siempre se asocia a una resistencia a la insulina y al síndrome metabólico (descrito más adelante). Otras alteraciones que se encuentran con frecuencia asociadas son:

- Diabetes de tipo 2 (o antecedentes familiares de la misma)
- Obesidad, sobre todo central (índice de masa corporal superior a 30 kg/m² en pacientes caucásicos y mayor de 25 kg/m² en asiáticos)
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia, colesterol ligado a lipoproteínas de baja y alta densidad)
- Hipertensión

PATOGENIA

El síndrome metabólico se define por la presencia de al menos dos de los siguientes cuadros: obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión. En los pacientes con síndrome metabólico, la presencia de diabetes de tipo 2 y obesidad es el mayor factor predisponente de fibrosis grave y progresión de la enfermedad. La resistencia a la insulina determina la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos al menos por tres mecanismos:

- Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos
- Aumento de la síntesis y captación de los ácidos grasos
- Menor secreción hepática del colesterol ligado a las lipoproteínas de muy baja densidad

Los hepatocitos cargados de grasa son muy sensibles a los productos de peroxidación lipídica generados mediante el estrés oxidativo, que pueden ocasionar lesiones en las membranas mitocondriales y plasmáticas, así como provocar la apoptosis. Se produce un aumento de las concentraciones de TNF, IL-6 y quimiocina MCP-1, que contribuyen a la lesión hepática y a la inflamación, bien como consecuencia del estrés oxidativo o por la liberación a partir del tejido adiposo visceral. Se están descubriendo los importantes papeles de la adiponectina y la leptina en la regulación de estos procesos.

El HGNA es la causa más frecuente de aumento incidental de las transaminasas séricas. La mayoría de las personas con esteatosis están asintomáticas; los pacientes con una esteatohepatitis o fibrosis activas también pueden estarlo, aunque algunos presentan fatiga, malestar, molestias en el cuadrante superior derecho o síntomas más graves en relación con una hepatopatía crónica. Es preciso realizar una biopsia hepática para establecer el diagnóstico. Afortunadamente, la frecuencia de progresión de esteatosis a esteatohepatitis activa y de esta a cirrosis parece baja. A pesar de todo, el HGNA se considera una causa importante en la patogenia de la cirrosis «criptógena».

Dado que comparten características comunes, la incidencia de arteriopatía coronaria está aumentada en los pacientes con HGNA. El tratamiento actual del HGNA se orienta a reducir la obesidad y la resistencia a la insulina. Los ensayos clínicos con pioglitazona, un estimulador del factor de transcripción PPAR- γ , que modula la expresión de los genes sensibles a la insulina, en

pacientes no diabéticos con una esteatohepatitis confirmada mediante biopsia han demostrado un beneficio significativo, con reversión de los cambios histológicos del HGNA. Parece que los cambios de la forma de vida (dieta y ejercicio) constituyen el tratamiento más eficaz.

El HGNA pediátrico es un problema cada vez más importante y tanto el síndrome metabólico como el HGNA están alcanzando magnitudes epidémicas. *En los niños, la aparición de lesiones histológicas es algo distinta; la inflamación y las cicatrices son más llamativas en los espacios portales y en las regiones periportales, y predomina la infiltración de mononucleares en lugar de la de neutrófilos.*

RESUMEN

Hígado graso no alcohólico

- El HGNA se asocia a síndrome metabólico, obesidad, diabetes de tipo 2 y dislipidemia y/o hipertensión.
- El HGNA puede mostrar todos los casos descritos en la hepatopatía alcohólica: esteatosis, esteatohepatitis (EHNA) y cirrosis, aunque las características de la esteatohepatitis (como balonamiento de los hepatocitos, cuerpos de Mallory-Denk e infiltración de neutrófilos) suelen ser menos llamativas que en las lesiones secundarias al alcohol.
- El HGNA pediátrico es un problema cada vez más reconocido conforme la epidemia de obesidad se extiende a los grupos pediátricos, aunque su patrón histológico es algo distinto del observado en adultos.

Lesiones mediadas por fármacos/toxinas con esteatosis

La esteatosis se asocia a muy distintas causas, como abuso de alcohol, nutrición parenteral total, y tratamiento con amiodarona y metotrexato. Un grupo especial que se debe recordar son las lesiones mitocondriales que determinan una *esteatosis microvesicular* hepatocelular difusa, que suele asociarse a una disfunción hepática aguda grave e incluso mortal. El ejemplo clásico es el *síndrome de Reye*, un trastorno raro que afecta sobre todo a niños menores de 4 años con una enfermedad vírica. La aparición viene precedida por vómitos perniciosos, y se asocia a irritabilidad u obnubilación y hepatomegalia. Básicamente, las concentraciones de bilirrubina, el amoníaco y las aminotransferasas son normales al principio. Aunque la mayor parte de los pacientes se recuperan, aproximadamente el 25% evolucionan al coma, lo que se relaciona con un incremento de las concentraciones de bilirrubina, aminotransferasas y, sobre todo, amoníaco séricos. El paciente muere por deterioro neurológico progresivo o insuficiencia hepática. Los supervivientes de la forma más grave de este trastorno pueden sufrir alteraciones neurológicas definitivas.

El síndrome de Reye se ha vinculado con la administración de ácido acetilsalicílico durante una enfermedad vírica; aunque no existen pruebas definitivas de que los salicilatos tengan un papel causal en este trastorno, se considera, como precaución, que el ácido acetilsalicílico está contraindicado en los niños y adolescentes que presentan una enfermedad febril. Entre los fármacos que producen una disfunción mitocondrial parecida se encuentran las tetraciclinas y el valproato, además de las toxinas presentes en el fruto del limoncillo inmaduro, que es frecuente en Jamaica. Los regímenes de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) empleados en la enfermedad por VIH también pueden provocar lesiones histológicas parecidas, pero, por motivos no conocidos, estos pacientes no sufren una morbilidad importante.

MORFOLOGÍA

El hallazgo patológico clave es una **esteatosis microvesicular de los hepatocitos**. La microscopia electrónica de las mitocondrias hepatocelulares muestra un aumento de tamaño pleomorfo con transparencia de las matrices, rotura de las crestas y pérdida de los cuerpos densos. De forma específica, en el síndrome de Reye suele aparecer **edema cerebral**. Los astrocitos están edematosos y pueden identificarse cambios mitocondriales similares a los descritos en el hígado. Es llamativa la ausencia de inflamación y de cualquier dato de infección vírica. Asimismo, existen cambios grasos microvesiculares y alteraciones mitocondriales en los **músculos esqueléticos**, en los **riñones** y en el **corazón** de algunos pacientes, aunque los mismos son más sutiles que en el hígado.

HEPATOPATÍA COLESTÁSICA

La hepatopatía colestásica incluye entidades que producen una disfunción hepatocelular primaria (p. ej., colestasis neonatal, colestasis secundaria a fármacos, septicemia) o lesiones del conducto biliar, incluidas algunas de origen mecánico (p. ej., obstrucción de los conductos de gran calibre por un tumor o cálculos) o inflamatorio (como las enfermedades autoinmunitarias). Sin embargo, resulta claro que no es posible dividir de forma exacta las enfermedades del conducto biliar en intrahepáticas o extrahepáticas, dado que algunas pueden afectar a segmentos intrahepáticos y extrahepáticos, y ciertos trastornos biliares extrahepáticos ocasionan alteraciones secundarias en el hígado. A continuación, se analizan las hepatopatías colestásicas más importantes, un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la presencia de signos y síntomas clínicos de colestasis; la obstrucción biliar se describe en el contexto de los trastornos del árbol biliar extrahepático.

Colestasis neonatal

Como se ha comentado antes, es frecuente que se produzca un aumento temporal leve de las concentraciones de la bilirrubina

no conjugada sérica en los neonatos normales. La hiperbilirrubinemia conjugada prolongada que dura más de 14 días tras el parto se llama *colestasis neonatal*. Las causas principales son la atresia biliar extrahepática, descrita más adelante, y una serie de trastornos que, en conjunto, se conocen como *hepatitis neonatal*. La hepatitis neonatal no es una entidad específica y los trastornos incluidos en este concepto no siempre son inflamatorios. La identificación de una *colestasis neonatal* debería obligar a descartar algunas hepatopatías tóxicas, metabólicas e infecciosas definidas. Al mejorar el conocimiento sobre la etiología y las herramientas diagnósticas, la *hepatitis neonatal idiopática* ha pasado a representar solo el 10-15% de los casos de hepatitis neonatal.

La presentación clínica de los lactantes con cualquier tipo de colestasis neonatal es bastante típica, con ictericia, orina oscura, heces claras o acólicas y hepatomegalia. Se pueden encontrar grados variables de deficiencia sintética hepática, como hipoprotrombinemia. La distinción entre las dos causas más frecuentes de colestasis neonatal —atresia extrahepática y hepatitis idiopática— tiene más importancia, porque el tratamiento definitivo de la atresia es una intervención quirúrgica, mientras que la cirugía influye de forma negativa en la evolución de los niños con una hepatitis neonatal idiopática. Afortunadamente, es posible distinguir estos dos trastornos en el 90% de los casos con los datos clínicos y de la biopsia hepática.

Colestasis de la septicemia

La septicemia puede afectar al hígado de muchos modos, entre los que se encuentran efectos directos por una infección bacteriana intrahepática (p. ej., formación de abscesos o colangitis bacteriana) e isquemia secundaria a un shock séptico (sobre todo en el hígado cirrótico) o en respuesta a productos microbianos circulantes. Este último mecanismo suele provocar colestasis asociada a septicemia, sobre todo cuando la infección sistémica se debe a gérmenes gramnegativos.

La alteración más frecuente es la *colestasis canalicular*, en la que aparecen tapones biliares, sobre todo en los canaliculos centrolobulillares (fig. 15-20, A). Entre los hallazgos histológicos se encuentran una llamativa activación de las células de Kupffer y una inflamación portal leve, pero la necrosis de los hepatocitos es escasa o falta por completo. La *colestasis ductular* es un hallazgo más ominoso,

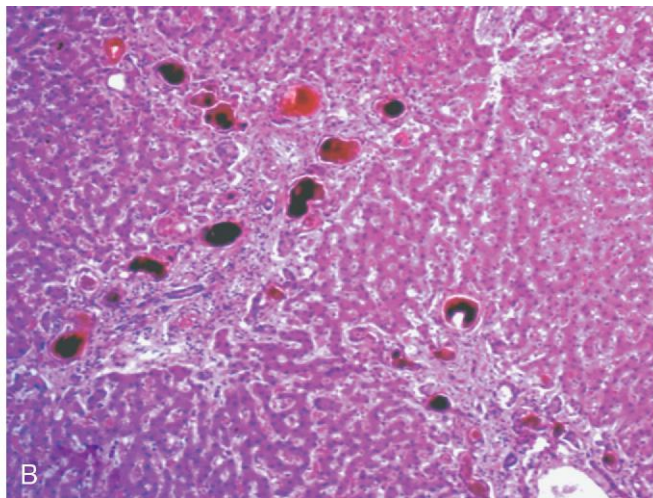
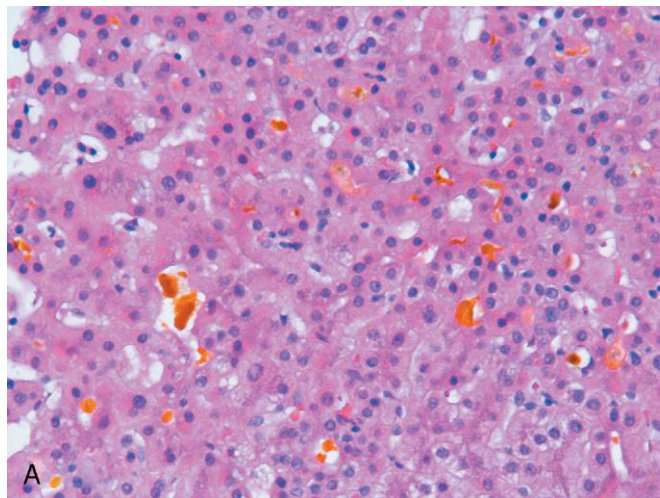


Figura 15-20 A. Colestasis de la septicemia. Se observan tapones biliares llamativos en los canaliculos dilatados de la región centrolobulillar. **B.** Colestasis ductular. Se aprecian concreciones grandes de bilis oscura en el interior de unos conductos y conductillos de Hering marcadamente dilatados en la superficie de contacto entre el porta y el parénquima. Esta característica, que sugiere una septicemia grave actual o inminente, se relaciona con la endotoxemia.

(B, por cortesía del Dr. Jay Lefkowitz, Columbia University, New York.)

Tabla 15-7 Principales características de la cirrosis biliar primaria y de la colangitis esclerosante primaria

Parámetro	Cirrosis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria
Edad	Edad mediana 50 años (30-70)	Edad mediana 30 años
Sexo	90% de mujeres	70% de hombres
Curso clínico	Progresivo	Impredecible, aunque progresivo
Trastornos asociados	Síndrome de Sjögren (70%) Esclerodermia (5%) Enfermedad tiroidea (20%)	Enfermedad inflamatoria intestinal (70%) Pancreatitis ($\leq 25\%$) Enfermedades fibrosantes idiopáticas (fibrosis retroperitoneal)
Serología	95% de AMA-positivos 20% de ANA-positivos 40% de ANCA-positivos	0-5% de AMA-positivos (concentraciones bajas) 6% de ANA-positivos 65% de ANCA-positivos
Radiología	Normal	Estenosis con aspecto arrosariado de los conductos biliares grandes; atenuación de los conductos más pequeños
Lesión ductal	Lesiones ductales floridas y pérdida exclusiva de los conductos pequeños	Destrucción inflamatoria de los conductos extra- e intrahepáticos de gran calibre; obliteración por fibrosis de los conductos intrahepáticos medianos y pequeños

AMA, anticuerpos antimitocondriales; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos.

en el que los conductos de Hering y los conductillos biliares en la superficie de contacto entre los espacios portales y el parénquima se dilatan y contienen llamativos tapones de bilis (fig. 15-20, B). Este cambio, que no es un rasgo típico de la obstrucción biliar, se suele asociar o incluso preceder al desarrollo del shock séptico.

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una hepatopatía colestásica progresiva crónica, en ocasiones mortal, caracterizada por la destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, inflamación portal con formación de cicatrices y desarrollo de una cirrosis con insuficiencia hepática en años o décadas (tabla 15-7). La característica fundamental de la CBP es una destrucción no supurativa de los conductos biliares intrahepáticos de calibre pequeño y mediano. La CBP es, principalmente, una enfermedad de mujeres de mediana edad, con una incidencia máxima entre los 40 y los 50 años. El nombre es un poco confuso, dado que la fase final de la CBP no siempre produce una cirrosis. Algunos pacientes pueden morir o necesitar un trasplante por una hipertensión portal grave en ausencia de una cirrosis establecida, aunque otros, que suelen tener una colestasis grave no susceptible de tratamiento, presentan una cirrosis franca.

PATOGENIA

Más del 90% de los pacientes con una CBP tienen concentraciones altas de autoanticuerpos contra varias deshidrogenasas ácidas mitocondriales. Todavía no está claro por qué la respuesta inmunitaria se centra en estas enzimas ni por qué los conductos biliares intrahepáticos son la diana de este ataque inmunitario. Evidencias recientes indican que la exposición a algunos xenobióticos puede modificar las proteínas mitocondriales y generar un posible objetivo para la respuesta inmunitaria.

Curso clínico

La aparición de la CBP suele ser insidiosa, pero la enfermedad se suele diagnosticar en pacientes que todavía están asintomáticos al identificar concentraciones aumentadas de fosfatasa alcalina sérica en un estudio de laboratorio rutinario. Habitualmente, el diagnóstico se establece mediante la demostración de anticuerpos antimitocondriales y por los hallazgos típicos en la biopsia. Los pacientes suelen presentar prurito y, en general, una enfermedad evolucionada.

Los sujetos no tratados suelen progresar a una descompensación hepática asociada a hipertensión portal con hemorragia por varices y encefalopatía hepática tras un período de dos décadas o más. Sin embargo, el tratamiento precoz con ácido ursodesoxicólico por vía oral mejora de forma espectacular la evolución de la enfermedad, al reducir mucho la progresión de la misma. El mecanismo de acción no está claro, pero parece que inhibe la apoptosis del epitelio biliar y las respuestas inmunitarias. La hiperbilirrubinemia es una característica tardía y suele ser indicativa de una descompensación hepática incipiente. Algunos trastornos extrahepáticos asociados son el síndrome de Sjögren con sequedad ocular y de boca, esclerodermia, tiroiditis, artritis reumatoide, fenómeno de Raynaud y enfermedad celíaca.

MORFOLOGÍA

La morfología de la CBP es más típica en el estadio precirrótico. Los conductos biliares interlobulillares son destruidos activamente por inflamación linfocítica o por células plasmáticas asociada o no a la presencia de granulomas (lesión ductal florida) (fig. 15-21). Sin embargo, algunas muestras de biopsia no presentan lesiones destructivas activas y solo tienen espacios portales en los que no se reconoce conducto biliar. Los espacios portales situados en sentido proximal a

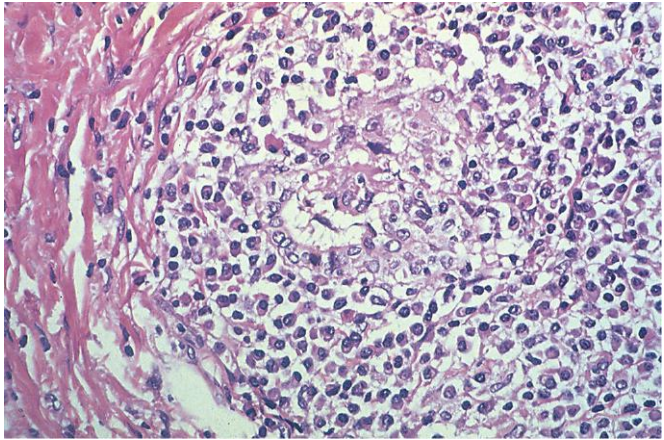


Figura 15-21 Cirrosis biliar primaria. Un espacio portal está marcadamente expandido por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. Obsérvese la reacción granulomatosa frente a un conducto biliar que se está destruyendo (lesión ductal florida).

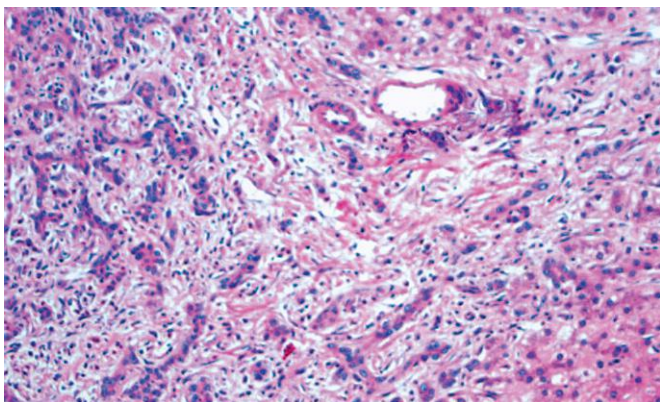


Figura 15-22 Un ejemplo de reacción ductular en un tabique fibroso. (Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)

los conductos biliares lesionados muestran una proliferación de conductillos con inflamación y necrosis del parénquima periportal adyacente. Esto conduce al desarrollo de una fibrosis septal porto-portal (fig. 15-22). Puede encontrarse también una leve hepatitis de interfase y lobulillar. En ocasiones, las características se solapan con las de la hepatitis autoinmunitaria, y este síndrome de solapamiento se diagnostica solo cuando el componente de hepatitis es muy llamativo y existen hallazgos serológicos típicos de hepatitis autoinmunitaria.

Se reconocen dos mecanismos por los que se produce una hepatopatía terminal y ambos tardan años o décadas en evolucionar. Algunos pacientes sufren una llamativa hipertensión portal y el examen histológico de sus hígados muestra una nodularidad difusa sin el tejido cicatricial circundante propio de la cirrosis —un rasgo conocido como **hiperplasia nodular regenerativa**—. Este tipo de hígados suelen ser más grandes de lo normal y pueden tener una nodularidad vaga distinta de la de los nódulos francos de la cirrosis. No se sabe por qué estos cambios de los hepatocitos aparecen en un trastorno cuya naturaleza principal parece biliar.

Otros pacientes tienen una evolución clásica con una pérdida de conductos cada vez más difusa, que acaba provocando cirrosis y una colestasis grave. En estos casos de **colestasis crónica**, la acumulación de bilis no es centrolobulillar, como sucede en los síndromes de colestasis secundarios a fármacos o asociados a la septicemia, sino que tiene una distribución periportal/periseptal y se asocia a una **degeneración plumosa** caracterizada por balonamiento de hepatocitos, a menudo teñidos de bilis, con llamativos cuerpos de Mallory-Denk. Estas células, aunque morfológicamente recuerdan a las descritas en la hepatitis alcohólica, se distinguen por su localización periportal en lugar de centrolobulillar. En estos hígados terminales se observan cirrosis y una llamativa decoloración verdosa, que se corresponde con la situación de ictericia generalizada en el paciente (fig. 15-23). Como la pérdida de hepatocitos es escasa, la hiperplasia nodular regenerativa suele provocar una hepatomegalia en las primeras fases de la enfermedad, algo que diferencia este proceso de los hígados retraídos de la hepatitis crónica o el alcoholismo.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un trastorno colestático crónico, caracterizado por una fibrosis progresiva con destrucción de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos de todos los tamaños (v. tabla 15-7). Dado que los cambios en

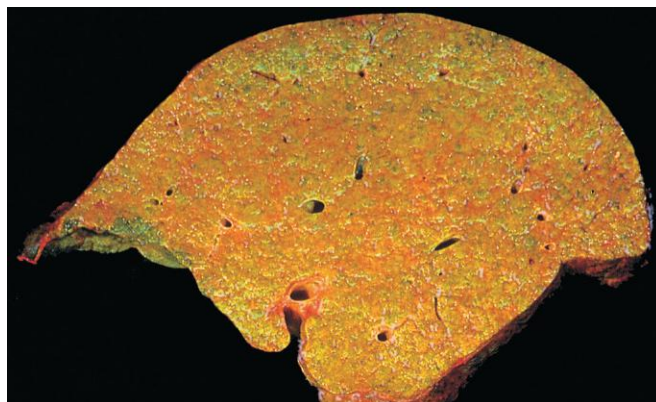


Figura 15-23 Cirrosis biliar primaria en estadio terminal. En este corte sagital se reconoce un aumento de tamaño hepático, nodularidad sugestiva de cirrosis y decoloración verde por colestasis.

los conductos son parcheados, la colangiografía, ya sea endoscópica o realizada con ayuda de una resonancia magnética (RM), muestra el típico aspecto **arrosariado** de los segmentos afectados del árbol biliar por la alternancia entre las estenosis estrechas y los conductos normales o dilatados. La CEP se suele asociar a enfermedad inflamatoria intestinal (v. capítulo 15), sobre todo la colitis ulcerosa, que aparece aproximadamente en el 70% de los pacientes afectados. Por el contrario, la prevalencia de la CEP en sujetos con una colitis ulcerosa es del 4%. Este trastorno suele aparecer entre la tercera y la quinta década de la vida, sobre todo tras la aparición de una enfermedad inflamatoria intestinal. Los hombres se afectan más que las mujeres, con un cociente 2:1.

La causa de la CEP se desconoce. Su asociación a colitis ulcerosa, su relación con algunos alelos *HLA-DR* y la presencia de anticuerpos antinucleares citoplasmáticos con una localización perinuclear (v. capítulo 10) en el 80% de los casos sugieren que se trata de una enfermedad de mecanismo inmunológico.

MORFOLOGÍA

Las características de la CEP son distintas en los conductos extrahepáticos e intrahepáticos de gran calibre y los pequeños. Los conductos grandes tienen inflamación crónica con inflamación aguda superpuesta, muy similar a las lesiones descritas en la mucosa en la colitis ulcerosa. Estas regiones inflamadas provocan la estenosis de los conductos grandes por edema y por estenosis inflamatoria de la luz o por las consiguientes cicatrices. Sin embargo, en los conductos pequeños, la inflamación es escasa y se reconoce una llamativa **fibrosis circunferencial**, que, a menudo, se llama **en capas de cebolla**, alrededor de una luz cada vez más atrófica (fig. 15-24). Finalmente, se produce la completa desaparición de la luz y solo queda un botón de tejido cicatricial denso, que constituye la **cicatriz en lápida**, la cual es considerada virtualmente diagnóstica. Dado que la probabilidad de obtener muestras de estas lesiones de los conductos pequeños en una biopsia con aguja al azar es minúscula, el diagnóstico no se basa en la biopsia sino en los estudios radiológicos y en la imagen típica de los conductos extrahepáticos e intrahepáticos de mayor calibre.

En respuesta a la pérdida de conductos, como sucede en la CBP, se produce una proliferación de conductillos biliares, fibrosis septal porto-portal y cirrosis. Por este motivo, el hígado terminal suele ser cirrótico y verde. Puede aparecer una **neoplasia intraepitelial biliar**, que es precursora del **colangiocarcinoma**, una complicación mortal que se desarrolla en una minoría de los pacientes.

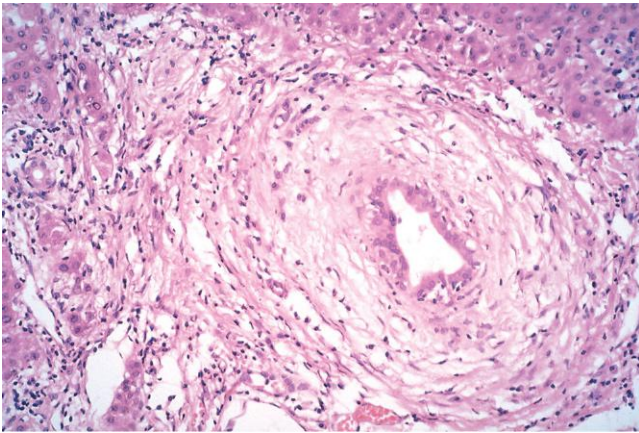


Figura 15-24 Colangitis esclerosante primaria. Un conducto biliar que está sufriendo degeneración está atrapado en una cicatriz concéntrica densa en «capas de cebolla».

Curso clínico

El motivo de consulta en el caso de los pacientes asintomáticos pueden ser unas concentraciones de fosfatasa alcalina sérica aumentadas de forma persistente. Otros sujetos debutan de forma aguda por síntomas asociados a colangitis aguda —una infección que complica una estenosis biliar asintomática— que cursa con fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y, en ocasiones, ictericia aguda. Los pacientes que son diagnosticados en estadios más avanzados pueden tener fatiga progresiva, prurito e ictericia crónica. La CEP suele evolucionar a largo plazo, en el transcurso de muchos años. Se desarrolla un colangiocarcinoma en el 10-15% de los pacientes con una CEP con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 5 años hasta que maligniza.

Colestasis inducida por fármacos/toxinas

La colestasis es un rasgo frecuente de las lesiones hepáticas secundarias a toxinas o fármacos y puede aparecer sola o combinada con rasgos de hepatitis. Cuando la lesión hepatocítica es mínima, se habla de colestasis *leve*, que se caracteriza por tapones biliares canaliculares y/o tumefacción de los hepatocitos medios o centrolobulillares y acumulación de pigmento biliar en el citoplasma. La *hepatitis colestásica*, en la que coexisten rasgos de colestasis (aumento de las concentraciones de bilirrubina y fosfatasa alcalina sérica, colestasis canalicular y hepatocelular) y de hepatitis (aumento de las concentraciones de transaminasas séricas, hepatitis lobulillar y de interfase), es una característica especialmente sugestiva de lesión asociada a toxinas o fármacos. Algunas causas frecuentes o bien conocidas de este tipo de lesiones son los esteroides anticonceptivos o anabólicos alquilados en C17, la nutrición parenteral total y los antibióticos. Entre las lesiones que pueden confundirse con una CBP o CEP, que se asocian no solo a colestasis sino también a pérdida real de conductos biliares, destacan las lesiones hepáticas relacionadas con la clorpromacina, la amitriptilina y los arsénicos orgánicos.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Aunque el número de trastornos metabólicos hepáticos hereditarios es relativamente grande, en esta sección solo se analizan algunos frecuentes y seleccionados: hemocromatosis, enfermedad de Wilson y deficiencia de AAT.

Hemocromatosis

El término *hemocromatosis hereditaria* alude a unos trastornos genéticos caracterizados por una acumulación excesiva de hierro corporal, que se suele depositar en el hígado, el páncreas y el corazón. *Al menos se han descrito cuatro variantes genéticas de hemocromatosis hereditaria. La más frecuente es una autosómica recesiva de aparición adulta asociada a mutaciones del gen HFE.* Las formas de acumulación de hierro adquiridas por fuentes conocidas de exceso de hierro se denominan *sobrecarga de hierro secundaria*. Entre las más importantes se encuentran las transfusiones múltiples, la eritropoyesis ineficaz (como sucede en las β -talasemias y los síndromes mielodisplásicos) y el aumento de la ingesta de hierro.

Como se describe en el capítulo 11, la reserva total de hierro corporal oscila entre 2 y 6 g en los adultos normales; cerca de 0,5 g se depositan en el hígado, el 98% de los cuales lo hace en los hepatocitos. En la hemocromatosis hereditaria el hierro se acumula durante toda la vida de la persona afectada por una absorción intestinal excesiva. La acumulación total de hierro puede superar los 50 g y más de la tercera parte se encuentra en el hígado. *Los casos bien desarrollados muestran: 1) cirrosis (presente en todos los pacientes); 2) diabetes mellitus (75-80% de los pacientes), y 3) pigmentación cutánea (75-80%).*

PATOGENIA

El contenido total de hierro del cuerpo está estrechamente regulado, de forma que las pérdidas diarias de hierro se compensan con la absorción digestiva, dado que no existe ninguna vía de excreción para el exceso de hierro absorbido. **En la hemocromatosis hereditaria se encuentra un defecto en la regulación de la absorción intestinal de hierro de la dieta, que determina la acumulación neta de 0,5-1 g/año de hierro.** El gen de la hemocromatosis hereditaria, responsable de la variante más frecuente de este trastorno, se llama *HFE*. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 y codifica una proteína con una estructura parecida a las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase I. El papel de la proteína *HFE* en la regulación de la captación de hierro es complejo y no se comprende del todo. La expresión de la proteína *HFE* mutada en los enterocitos del intestino delgado determina una absorción regulada al alza de forma inadecuada de hierro y su unión a la **transferrina**, que es la principal molécula transportadora de hierro de la sangre. Sin embargo, la *HFE* no es la única proteína implicada y sus interacciones con otras, sobre todo con la **hepcidina** elaborada en el hígado, da lugar a una red de sistemas para el control metabólico del hierro, los cuales están empezando a comprenderse.

Parece que *HFE* y otros genes implicados en las formas menos frecuentes de la hemocromatosis hereditaria regulan las concentraciones de hepcidina, la hormona relacionada con el hierro que es elaborada por el hígado. La hepcidina normalmente regula a la baja la salida de hierro de los intestinos y macrófagos hacia el plasma e inhibe la absorción del hierro. Cuando se reducen las concentraciones de hepcidina, aumenta la absorción de hierro. Los ratones que tienen una delección del gen de la hepcidina desarrollan una sobrecarga de hierro que recuerda a la hemocromatosis, mientras que los ratones que muestran una sobreexpresión de hepcidina sufren una deficiencia grave de hierro, lo que confirma el papel central de la hepcidina en la regulación de la absorción del hierro. Como podría esperarse, las concentraciones de hepcidina están reducidas en todas las formas genéticas conocidas de hemocromatosis, incluidas las más frecuentes relacionadas con mutaciones del gen

HFE. Las interconexiones entre las funciones de estos genes y la síntesis de hepcidina se siguen aclarando.

Típicamente, la hemocromatosis hereditaria se manifiesta tras acumularse 20 g de hierro de depósito. Sea cual sea la causa, el exceso de hierro parece ocasionar toxicidad directa sobre los tejidos por los siguientes mecanismos:

- Peroxidación de los lípidos a través de reacciones con radicales libres catalizadas por hierro
- Estimulación de la formación de colágeno
- Interacciones directas entre el hierro y el ADN

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos de la hemocromatosis hereditaria son respuestas al **depósito de hemosiderina** en los siguientes órganos (por orden de gravedad decreciente): hígado, páncreas, miocardio, hipófisis, glándulas suprarrenal, tiroidea y paratiroides, articulaciones y piel. En el hígado, el hierro se hace evidente como gránulos de hemosiderina de color dorado-amarillento, que se encuentran en el citoplasma de los hepatocitos portaes y que se tiñen de azul con la tinción azul de Prusia (fig. 15-25). Cuando aumenta la carga de hierro, se produce una afectación progresiva del resto del lobulillo, además del epitelio del conducto biliar y de las células de Kupffer. El hierro es una hepatotoxina directa y es típica la ausencia de inflamación. En este estadio, el hígado es algo más grande de lo normal, denso y de color marrón achocolatado. Lentamente, se desarrollan tabiques fibrosos, que unen los espacios portaes entre ellos y que culminan en una **cirrosis** en un hígado intensamente pigmentado (pardo muy oscuro o negro).

En las personas sin enfermedad, el contenido normal de hierro en hígado no fijado es inferior a 1.000 $\mu\text{g/g}$ de peso seco. Los pacientes adultos con una sobrecarga de hierro clínicamente evidente por una hemocromatosis hereditaria tienen más de 10.000 $\mu\text{g/g}$ de peso seco; unas concentraciones de hierro hepático superiores a 22.000 $\mu\text{g/g}$ de peso seco se asocian a desarrollo de fibrosis y cirrosis.

El **páncreas** aparece intensamente pigmentado, sufre una fibrosis intersticial difusa y puede mostrar cierta atrofia del parénquima. Se encuentra hemosiderina en las células acinares y de los islotes, y, en ocasiones, en el estroma fibroso intersticial. El **corazón** suele estar aumentado de tamaño y se reconocen gránulos de hemosiderina en los miocardiocitos. La pigmentación

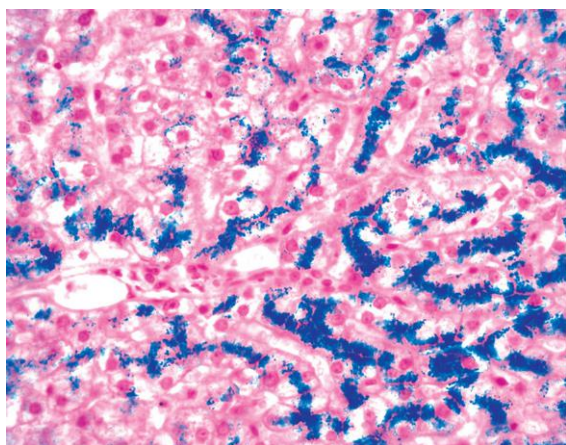


Figura 15-25 Hemocromatosis hereditaria. En este corte histológico teñido con azul de Prusia, el hierro hepatocelular se ve azul. La estructura parenquimatosa es normal.

puede provocar una llamativa decoloración parda del miocardio. Puede aparecer una fibrosis intersticial delicada. Aunque la pigmentación de la **piel** se debe, en parte, a los depósitos de hemosiderina en los macrófagos y fibroblastos de la dermis, la mayor parte de la coloración se debe a un aumento de la producción de melanina en la epidermis. La combinación de estos dos pigmentos determina que la piel tenga un color gris acerado. Cuando se deposita hemosiderina en la **sinovial articular**, puede desarrollarse una sinovitis aguda. Se encuentra un depósito excesivo de pirofosfato cálcico, que lesiona el cartílago articular y, en ocasiones, provoca una poliartritis incapacitante denominada pseudogota. Los **testículos** pueden ser pequeños y atróficos, pero, en general, no se encuentran decolorados.

Características clínicas

Se afectan más los hombres que las mujeres (en un cociente de 5:1 a 7:1) y la presentación clínica tiene lugar algo antes, en parte por la pérdida fisiológica de hierro (menstruación y embarazo) que retrasa la acumulación del mismo en el sexo femenino. En las formas más frecuentes causadas por mutaciones de **HFE**, los síntomas suelen aparecer durante la quinta o sexta década de la vida en los hombres y más tarde en las mujeres. Al realizar un cribado selectivo poblacional, ha quedado claro que incluso los portadores homocigóticos de la mutación de **HFE** más frecuente (C282Y) tienen una penetrancia variable, de forma que no se puede predecir la progresión de la enfermedad.

Entre las manifestaciones principales se encuentran hepatomegalia, pigmentación cutánea (sobre todo en áreas expuestas al sol), alteraciones de la homeostasis de la glucosa o diabetes mellitus franca por destrucción de los islotes pancreáticos, disfunción cardíaca (arritmias, miocardiopatía) y artritis atípicas. En algunos pacientes, el motivo de consulta es la pérdida de la libido y la impotencia. La *clásica tríada clínica de cirrosis con hepatomegalia, pigmentación cutánea y diabetes mellitus* puede no desarrollarse hasta fases muy avanzadas de la enfermedad. La muerte se debe a cirrosis, CHC o cardiopatía. El tratamiento de la sobrecarga de hierro no elimina el riesgo de desarrollo de un CHC, porque el hierro provoca lesiones oxidativas acumuladas e irreversibles en el ADN. El riesgo de aparición de un CHC en pacientes con hemocromatosis es 200 veces superior al de la población general.

Afortunadamente, la hemocromatosis hereditaria se puede diagnosticar mucho antes de que existan lesiones tisulares irreversibles. El cribado selectivo consiste en identificar concentraciones muy altas de hierro y ferritina séricas, descartar las causas secundarias de sobrecarga de hierro y realizar una biopsia hepática, si estuviera indicada. Es importante llevarlo a cabo en los familiares del probando para buscar las mutaciones implicadas. La evolución natural de este proceso se puede modificar de forma importante con una serie de intervenciones, sobre todo con flebotomía y administración de quelantes del hierro para reducir la concentración total de hierro corporal. Los pacientes que se diagnostican en un estadio subclínico precirrótico y reciben tratamiento mediante flebotomías regulares tienen una esperanza de vida normal. Los heterocigotos pueden presentar un ligero aumento de la absorción y acumulación de hierro.

Enfermedad de Wilson

Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por la acumulación de concentraciones tóxicas de cobre en muchos tejidos y órganos, sobre todo el hígado, el encéfalo y los ojos. La causa son mutaciones con pérdida de función del gen **ATP7B**, de las que se han identificado más de 300. Este gen, localizado en el cromosoma 13, codifica una adenosina trifosfatasa (ATPasa) transportadora de iones metálicos, que se localiza en la región

del Golgi de los hepatocitos. Una de cada 100 personas son portadoras asintomáticas y la incidencia de esta enfermedad es de 1 caso por cada 30.000 habitantes, de forma que es mucho menos frecuente que la hemocromatosis.

PATOGENIA

La fisiología normal del cobre implica la siguiente secuencia:

1. Absorción del cobre ingerido (2-5 mg/día)
2. Transporte plasmático formando complejos con la albúmina
3. Captación hepatocelular, tras la cual se produce la unión a una α_2 -globulina (apoceruloplasmina) para dar origen a la ceruloplasmina
4. Secreción del cobre ligado a la ceruloplasmina hacia el plasma, donde representa el 90-95% del cobre plasmático
5. Captación hepática de la ceruloplasmina desialilada envejecida a partir del plasma, tras la cual se produce la degradación en los lisosomas y la secreción del cobre libre hacia la bilis.

En la enfermedad de Wilson, los pasos iniciales de la absorción del cobre y su transporte hacia el hígado son normales. Sin embargo, como no existe actividad ATP7B, el cobre no puede unirse a la apoceruloplasmina ni ser excretado hacia la bilis, que es **la principal vía de eliminación del cobre del organismo**. Por este motivo, se acumula cobre de forma progresiva en los hepatocitos, lo que parece provocar lesiones tóxicas por un mecanismo en tres pasos: 1) inducción de la formación de radicales libres; 2) unión a grupos sulfhidrido de las proteínas celulares, y 3) desplazamiento de otros metales en las metaloenzimas hepáticas.

En general, a partir de los 5 años, el cobre empieza a ser liberado de los hepatocitos lesionados y que están sobrecargados del mismo, de modo que pasa a la circulación. El cobre libre genera oxidantes que pueden ocasionar la hemólisis de los eritrocitos; también se deposita en muchos otros tejidos, como el encéfalo, la córnea, los riñones, huesos, articulaciones y glándulas paratiroideas, donde produce daños por los mismos mecanismos implicados en las lesiones de los hepatocitos. Asimismo, se observa un aumento importante de la excreción urinaria de cobre.

MORFOLOGÍA

En la enfermedad de Wilson, las lesiones más importantes suelen estar localizadas en el hígado, con alteraciones variables, desde relativamente menores a masivas, que se confunden con otras muchas entidades. Por este motivo, la enfermedad de Wilson puede parecerse al **hígado graso**, con esteatosis y esteatohepatitis de leve a moderada e incluso patrones similares de fibrosis cicatricial. Los patrones de las **hepatitis aguda y crónica** se pueden parecer al de la vírica. La lesión similar a la de la hepatitis aguda, en su forma más grave, puede producir, clínicamente, una insuficiencia hepática fulminante. El cuadro parecido a la hepatitis crónica puede coexistir con alteraciones de hígado graso, como infiltrados mononucleares y hepatitis de interfase y lobulillar propias de la primera entidad, y esteatosis, balonamiento de hepatocitos y cuerpos de Mallory-Denk característicos del segundo trastorno. Cuando la hepatitis crónica progresa, se puede desarrollar **cirrosis**. Es posible demostrar el exceso de depósito de cobre mediante tinciones especiales (tinción de rodamina para el cobre, tinción de orceína para la proteína asociada al cobre). Dado que el cobre se acumula también en el contexto de una colestasis obstructiva crónica y que el análisis histológico no permite distinguir de forma fiable la enfermedad de Wilson de otros tipos de hepatopatías, demostrar un contenido hepático de cobre superior a 250 $\mu\text{g/g}$ de peso seco es la forma más útil de confirmar el diagnóstico.

En el **cerebro**, la lesión tóxica afecta fundamentalmente a los ganglios basales, sobre todo al putamen, que muestra atrofia e incluso cavitación. Casi todos los pacientes con afectación neurológica presentan unas **lesiones oculares** llamadas **anillos de Kayser-Fleischer** (depósitos de color verde-pardo de cobre en la membrana de Descemet del limbo corneal) —lo que justifica que, de forma alternativa, este trastorno se conozca como degeneración hepatolenticular—.

Características clínicas

La edad de aparición y la presentación clínica de la enfermedad de Wilson son muy variables, pero es raro que este trastorno se haga manifiesto antes de los 6 años de edad o en ancianos. La presentación más frecuente es una hepatopatía aguda o crónica. Las manifestaciones neuropsiquiátricas, como trastornos de conducta leves, psicosis franca o un cuadro parkinsoniano, son las características iniciales en la mayor parte del resto de casos. A diferencia de casi todas las demás formas de cirrosis, el CHC es extremadamente infrecuente en la enfermedad de Wilson. La identificación de los anillos de Kayser-Fleischer o de un aumento marcado de las concentraciones de cobre hepático en un paciente con unas cifras de ceruloplasmina sérica bajas es altamente sugestiva de este diagnóstico. El reconocimiento precoz y el tratamiento a largo plazo con quelantes del cobre (como D-penicilamina) y sales de cinc (que reducen la captación de cobre en los intestinos) han permitido cambiar de forma espectacular el deterioro habitual de esta enfermedad.

Deficiencia de α_1 -antitripsina

La deficiencia de AAT es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por unas concentraciones séricas excesivamente bajas de este inhibidor de proteasas. La función principal de la AAT es inhibir las proteasas, sobre todo la elastasa de los neutrófilos liberada en focos de inflamación. La deficiencia de AAT produce un enfisema pulmonar, porque la ausencia relativa de actividad de esta proteína permite una actividad no contrarrestada de las proteasas que destruyen los tejidos (v. capítulo 12). La hepatopatía se debe a la retención de la AAT mutante en el hígado.

PATOGENIA

La AAT es una pequeña glucoproteína plasmática (394 aminoácidos) sintetizada, sobre todo, en los hepatocitos. El gen AAT, localizado en el cromosoma 14 del ser humano, es muy polimorfo y se han identificado al menos 75 formas. La mayor parte de las variantes alélicas determinan unas concentraciones normales o ligeramente reducidas de AAT sérica. Sin embargo, los homocigotos para el alelo Z (genotipo $PiZZ$) tienen unas concentraciones circulantes de AAT que solo representan el 10% de las normales. Los alelos de AAT son autosómicos codominantes y, por ello, los heterocigotos para $PiMZ$ tienen unas concentraciones plasmáticas de AAT intermedias. El polipéptido PiZ tiene una sustitución de un solo aminoácido que se asocia a un error en el plegamiento del polipéptido naciente en el retículo endoplásmico del hepatocito. Como la proteína mutante no puede secretarse en el hepatocito, se acumula en el retículo endoplásmico, donde ocasiona la denominada respuesta frente a las proteínas no plegadas, que puede inducir la apoptosis (v. capítulo 1). Resulta curioso que todos los pacientes con genotipo $PiZZ$ acumulen AAT en el hígado, mientras que solo el 8-20% desarrollen lesiones hepáticas significativas. Esta manifestación se puede relacionar con una tendencia genética según la cual las personas susceptibles tienen una capacidad reducida de degradar la proteína AAT acumulada en los hepatocitos.

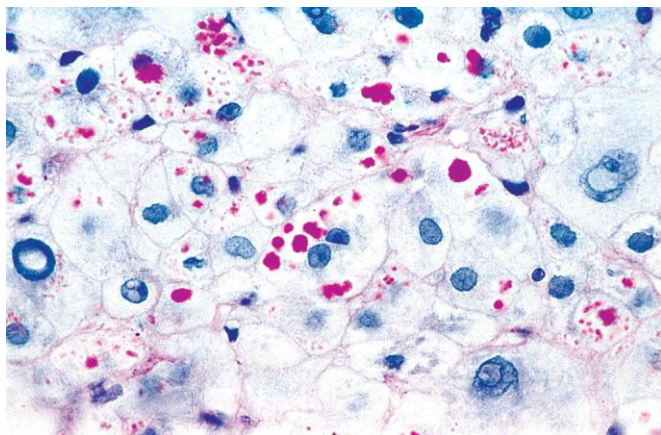


Figura 15-26 Deficiencia de α_1 -antitripsina. Corte histológico del hígado teñido con ácido peryódico de Schiff, que muestra los característicos gránulos citoplasmáticos de color magenta.

(Por cortesía del Dr. I. Wanless, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada.)

MORFOLOGÍA

Los hepatocitos de la deficiencia de AAT contienen **glóbulos citoplasmáticos** de redondeados a ovalados, constituidos por AAT retenida, una glucoproteína que es intensamente positiva con la tinción de ácido peryódico de Schiff (fig. 15-26). El estudio mediante microscopía electrónica muestra su localización en el retículo endoplásmico liso y, en ocasiones, en el rugoso. Las lesiones hepáticas asociadas a la homocigosis para PiZZ pueden oscilar desde una **colestasis** marcada con **necrosis de hepatocitos** en recién nacidos a **cirrosis infantil**, a una hepatitis indolente crónica o a una cirrosis que solo se vuelve aparente en fases tardías de la vida.

Curso clínico

El 10-20% de todos los recién nacidos con deficiencia de AAT desarrollan colestasis. Los niños mayores, adolescentes o adultos pueden tener síntomas de presentación relacionados con una hepatitis crónica, cirrosis o enfermedad pulmonar. La entidad puede seguir silente hasta que se desarrolla una cirrosis en fases intermedias o avanzadas de la vida. Aparece un CHC en el 2-3% de los adultos con un genotipo PiZZ, casi siempre, aunque no de forma constante, asociado a una cirrosis. El tratamiento y la curación de esta afectación hepática grave se consigue con un trasplante ortotópico de hígado.

RESUMEN

Enfermedades metabólicas hereditarias

- La hemocromatosis se caracteriza por la acumulación de hierro en el hígado, páncreas, corazón, hipófisis, articulaciones y otros tejidos. En general, se debe a mutaciones del gen *HFE*, que codifica una proteína implicada en la captación intestinal de hierro.
- La enfermedad de Wilson se debe a la acumulación de cobre en el hígado, en el encéfalo y en los ojos; es secundaria a mutaciones en el transportador de iones metálicos *ATP7B*.
- La deficiencia de AAT en pacientes con un genotipo PiZZ provoca enfisema pulmonar (por aumento de la actividad elastasa) y lesión hepática (por acumulación de AAT con plegamiento anómalo).

TRASTORNOS CIRCULATORIOS

Dado el enorme flujo de sangre que atraviesa el hígado, no es sorprendente que los trastornos circulatorios tengan un notable impacto sobre el hígado. Estos trastornos se pueden agrupar según se altere el flujo sanguíneo que llega, sale o atraviesa el hígado (fig. 15-27).

Alteraciones del flujo sanguíneo que llega al hígado

Flujo de entrada arterial hepático

Los **infartos hepáticos** son infrecuentes, gracias a la doble irrigación del hígado. La interrupción de la arteria hepática principal no siempre provoca una necrosis isquémica del órgano, porque el flujo de sangre arterial retrógrado por los vasos accesorios y el aporte venoso portal pueden mantener el parénquima hepático. La única excepción sería la trombosis de la arteria hepática en el hígado trasplantado, que suele provocar la pérdida del órgano. La trombosis o la compresión de la rama intrahepática de la arteria hepática en la panarteritis nudosa (v. capítulo 9), la embolia, la neoplasia o la septicemia pueden ocasionar un infarto parenquimatoso localizado.

Obstrucción y trombosis de la vena porta

El bloqueo extrahepático de la vena porta puede ser lento y tolerarse bien o aparecer de forma extremadamente grave y con riesgo de muerte para el paciente; la mayor parte de los casos se encuentran entre estos dos extremos. La oclusión de la vena porta o algunas de sus ramas principales ocasionan un dolor abdominal típico y, en la mayor parte de las ocasiones, ascitis y otras manifestaciones de hipertensión portal, como varices esofágicas con riesgo de rotura. La alteración aguda del flujo sanguíneo visceral provoca una importante congestión con infarto intestinal. La obstrucción de la vena porta extrahepática se puede deber a:

- Septicemia peritoneal (p. ej., diverticulitis o apendicitis aguda que producen una pyleflebitis de los vasos esplácnicos)



Figura 15-27 Trastornos circulatorios hepáticos. Se comparan las variantes y manifestaciones clínicas de las alteraciones del flujo sanguíneo.

- Pancreatitis que da origen a una trombosis de la vena esplénica que se extiende hacia la vena porta
- Enfermedades trombógenas y trombosis posquirúrgicas
- Infiltración vascular por un tumor maligno primario o secundario hepático, que ocluye de forma progresiva el flujo de entrada de sangre al hígado (la extensión del CHC puede incluso ocluir la vena porta principal)
- Síndrome de Banti, en el que una trombosis subclínica de la vena porta (como la secundaria a una onfalitis neonatal o a un cateterismo de la vena umbilical) da origen a un canal vascular fibrótico y parcialmente recanalizado, que ocasiona esplenomegalia o varices esofágicas años después del episodio oclusivo
- La cirrosis, aunque no sea una causa de obstrucción extrahepática, reduce el flujo de sangre hacia las venas porta y es una base para una trombosis de la vena porta extrahepática

La trombosis intrahepática de una radiculilla de la vena porta, cuando se produce de forma aguda, no ocasiona un infarto isquémico, sino que se asocia a un área bien delimitada de decoloración azul-rojiza (el denominado *infarto de Zahn*). No se encuentra necrosis; los únicos cambios morfológicos son atrofia hepatocelular y una marcada congestión de los sinusoides distendidos. La *esclerosis hepatoportal* es una esclerosis portal progresiva, crónica y, en general, de comportamiento benigno e idiopática (quizá autoinmunitaria) que culmina en una alteración del flujo de sangre por la vena porta. Entre las causas identificadas se encuentran síndromes mieloproliferativos asociados a hipercoagulabilidad, peritonitis o exposición a arsenicales.

Alteraciones del flujo sanguíneo a través del hígado

La causa intrahepática más frecuente de obstrucción del flujo de sangre portal es la cirrosis, según se ha comentado antes. Además, la oclusión física de los sinusoides ocurre en un grupo pequeño, pero importante, de enfermedades. En la drepanocitosis, los sinusoides hepáticos son obstruidos por los eritrocitos drepanocíticos, lo que produce una necrosis parenquimatosa panlobulillar. La *coagulación intravascular diseminada* da lugar a una oclusión de los sinusoides en algunos casos. Este bloqueo no tiene repercusiones, salvo en la eclampsia, en la que se ha descrito la oclusión de los sinusoides periportales y la necrosis parenquimatosa. La consiguiente sufusión de sangre por debajo de la cápsula puede ser origen de una hemorragia intraabdominal mortal.

Congestión pasiva y necrosis centrolobulillar

La congestión pasiva y la necrosis centrolobulillar son manifestaciones hepáticas de algunos trastornos circulatorios sistémicos, que representan un continuo morfológico. La descompensación cardíaca derecha produce una congestión pasiva del hígado y, si persiste, puede causar una necrosis centrolobulillar con fibrosis perivenular en las áreas de necrosis. En la mayor parte de los casos, la única evidencia clínica de esta necrosis centrolobulillar es un ligero aumento de las concentraciones de aminotransferasas séricas, aunque algunos pacientes presentan hiperbilirrubinemia y un incremento de las cifras de fosfatasa alcalina.

MORFOLOGÍA

En la insuficiencia cardíaca derecha, el hígado está ligeramente aumentado de tamaño, y aparece tenso y cianótico con bordes redondeados. El examen microscópico muestra **congestión**

de los sinusoides centrolobulillares. Con el tiempo, los hepatocitos centrolobulillares se vuelven atrofícos, lo que determina un importante adelgazamiento de los cordones de hepatocitos. Una complicación poco frecuente de una insuficiencia cardíaca crónica grave mantenida es la denominada **esclerosis cardíaca**. El patrón de fibrosis hepática es característico, dado que se localiza sobre todo en las zonas centrolobulillares. Es poco probable que aparezcan tabiques fibrosos con formación de puentes y cirrosis.

La insuficiencia cardíaca izquierda o el shock pueden producir hipoperfusión e hipoxia hepáticas. En este caso, las dos áreas más dependientes del flujo arterial (que reciben pocos nutrientes a través de la vena porta) —que son los hepatocitos centrolobulillares y los conductos biliares— experimentarán una necrosis isquémica. La combinación de hipoperfusión izquierda y congestión retrógrada del lado derecho se comporta de forma sinérgica para ocasionar una lesión típica, la necrosis hemorrágica centrolobulillar (fig. 15-28). Así pues, el hígado adopta un aspecto moteado variopinto, que refleja hemorragia y necrosis centrolobulillares que alternan con áreas pálidas en la zona media. Este hígado se suele llamar **en nuez moscada** por su parecido con la superficie de corte de una nuez moscada.

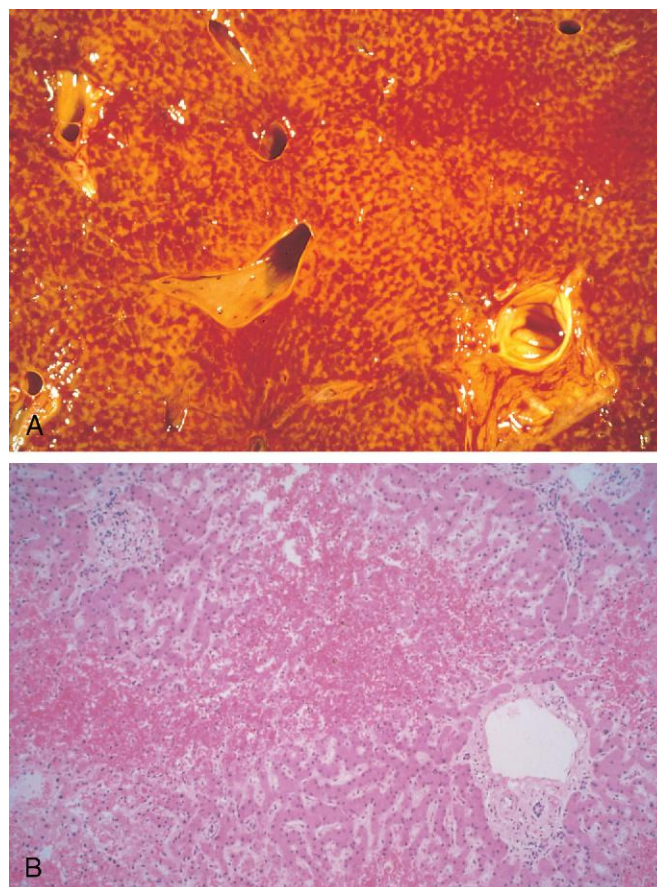


Figura 15-28 Necrosis hemorrágica centrolobulillar (hígado en nuez moscada). **A.** Superficie de corte del hígado, en la que se reconocen los principales vasos y que llama la atención por su aspecto rojizo moteado variable, que se corresponde con la hemorragia en las regiones centrolobulillares del parénquima. **B.** El examen histológico muestra una sufusión por eritrocitos en la región centrolobulillar y cómo no resulta fácil reconocer los hepatocitos. Los espacios portales y el parénquima periportal se conservan intactos.

Obstrucción del flujo venoso de salida hepático

Trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari)

El síndrome de Budd-Chiari se debe a una *trombosis que afecta a una o más de las venas hepáticas principales* y se caracteriza por hepatomegalia, ascitis y dolor abdominal. La trombosis de la vena hepática se asocia a síndromes mieloproliferativos (sobre todo policitemia vera), embarazo, posparto, uso de anticonceptivos orales, hemoglobinuria paroxística nocturna y tumores malignos intraabdominales, sobre todo CHC. Todos estos trastornos producen una tendencia a la trombosis o, en el caso de los cánceres hepáticos, un flujo sanguíneo lento. Algunos casos se deben a una obstrucción mecánica de este, como sucede en un absceso intrahepático masivo o un quiste parasitario, o a una obstrucción de la vena cava inferior a la altura de las venas hepáticas por un trombo o tumor. Aproximadamente el 10% de los casos son idiopáticos.

MORFOLOGÍA

Cuando se desarrolla una trombosis aguda en las venas hepáticas mayores o en la vena cava inferior, el hígado aparece edematoso y de color rojo intenso con una cápsula tensa (fig. 15-29). El examen microscópico mostrará congestión y necrosis centrolobulillares graves en el parénquima hepático afectado. En los casos en los que la trombosis se desarrolla de forma más lenta, se encuentra fibrosis centrolobulillar. Las venas mayores pueden contener unos trombos recientes que producen oclusión completa o incompleta o, en los casos crónicos, trombos organizados adheridos.

La mortalidad por síndrome de Budd-Chiari agudo no tratado es alta. La formación quirúrgica inmediata de una derivación venosa portosistémica permite el flujo inverso a través de la vena porta y mejora el pronóstico de forma notable; se puede dilatar de forma directa la obstrucción de la cava en la angiografía. La variante crónica de este síndrome es mucho menos grave y más de dos tercios de los pacientes sobreviven a los 5 años.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Descrito originalmente en jamaicanos que consumían el denominado «té de las malezas», que contiene alcaloide de pirrolizidina, el *síndrome de obstrucción sinusoidal* en el pasado se conocía como *enfermedad venooclusiva*. El nuevo nombre

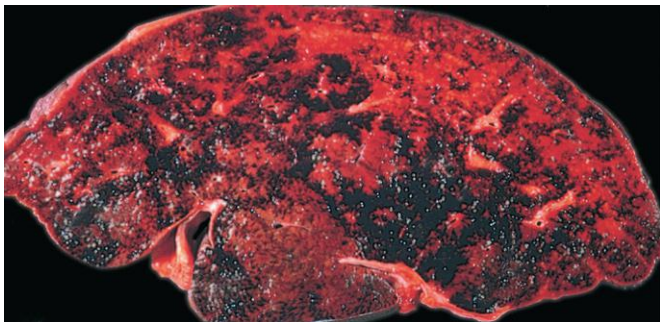


Figura 15-29 Síndrome de Budd-Chiari. La trombosis de las venas hepáticas principales ha ocasionado una importante congestión hepática.

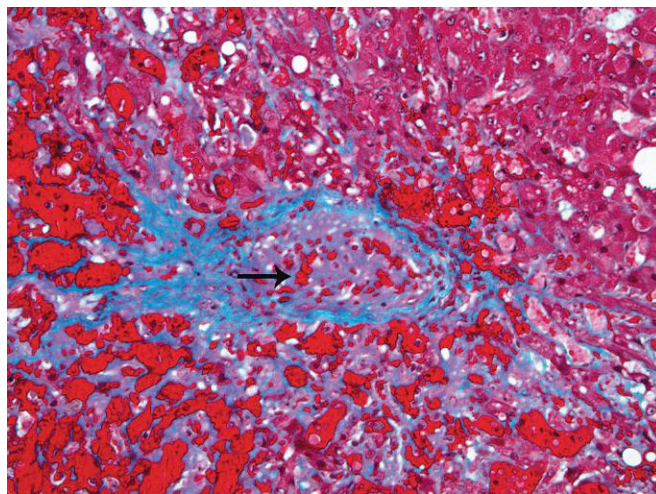


Figura 15-30 Síndrome de obstrucción sinusoidal (en el pasado conocido como enfermedad venooclusiva). Una vena central se ocluye por células y colágeno de nueva formación (flecha). También se observa fibrosis en los espacios sinusoidales. El tejido fibroso se tiñe de azul con tricrómico de Masson.

(Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)

indica de una forma más específica que este proceso se debe a una lesión tóxica sobre el endotelio sinusoidal. Las células endoteliales lesionadas se descaman y dan lugar a trombos que obstruyen el flujo sinusoidal. Las lesiones endoteliales permiten que los eritrocitos salgan hacia el espacio de Disse, al mismo tiempo que producen una proliferación de células estrelladas y la fibrosis de las ramas terminales de la vena hepática (fig. 15-30). Actualmente, el síndrome de obstrucción sinusoidal se observa, sobre todo, en pacientes que se han sometido a un trasplante de médula ósea durante los primeros 20-30 días posteriores al mismo y se describe en el 20% de los trasplantados. Se cree que la lesión del sinusoides se debe a los fármacos quimioterápicos, como la ciclofosfamida, la actinomicina D y la mitramicina, así como a la radioterapia corporal total, empleada en los regímenes previos o posteriores al trasplante. La presentación clínica recuerda al síndrome de Budd-Chiari y puede ser leve a grave. El síndrome de obstrucción sinusoidal grave que no se resuelve tras 3 meses de tratamiento puede ocasionar la muerte.

RESUMEN

Trastornos circulatorios

- Los trastornos circulatorios hepáticos pueden deberse a alteraciones del flujo sanguíneo de entrada, a defectos en la circulación intrahepática y a la obstrucción del flujo sanguíneo de salida.
- La obstrucción de la vena porta por una trombosis intrahepática o extrahepática puede ocasionar varices esofágicas, hipertensión portal y ascitis.
- La causa más frecuente de alteración del flujo sanguíneo intrahepático es la cirrosis.
- Entre los trastornos que se asocian a alteraciones del flujo sanguíneo de salida se encuentran la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) y el síndrome de obstrucción sinusoidal, en el pasado conocido como enfermedad venooclusiva.

OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS E INFECCIOSAS

Abscesos hepáticos

En los países en vías de desarrollo son frecuentes los abscesos hepáticos; la mayoría de ellos se deben a infecciones parasitarias, sobre todo por amebas y (con menos frecuencia) por otros protozoos y helmintos. En los países desarrollados, los abscesos hepáticos de origen parasitario son menos habituales. En el mundo occidental son más comunes los abscesos bacterianos, que aparecen como complicación de una infección en otra zona. Los gérmenes pueden llegar al hígado por alguna de las siguientes vías:

- Infección ascendente por la vía biliar (colangitis ascendente)
- Diseminación vascular, bien portal o arterial, sobre todo originada en el tubo digestivo
- Invasión directa del hígado desde una fuente próxima
- Lesión penetrante

Las enfermedades debilitantes con inmunodeficiencia son un cuadro frecuente —por ejemplo, edad avanzada, inmunodepresión o quimioterapia antineoplásica con insuficiencia medular—.

Los abscesos bacterianos piógenos pueden aparecer como lesiones solitarias o múltiples, con tamaños que oscilan desde unos milímetros a lesiones masivas de hasta muchos centímetros de diámetro. Muchos patógenos pueden producir abscesos hepáticos de tipo piógeno y, con frecuencia, participa más de un germen. Las bacterias más implicadas son *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Proteus*, *Pseudomonas* y *Streptococcus milleri*. Cada vez se están aislando más especies de *Candida*. Dada la naturaleza polimicrobiana de los abscesos, es importante reconocer el germen. Las características macroscópicas y microscópicas se corresponden con la de cualquier otro absceso piógeno: necrosis por licuefacción con abundantes neutrófilos.

Los abscesos hepáticos se asocian a fiebre y, en muchos casos, a dolor en el cuadrante superior derecho y hepatomegalia dolorosa. La ictericia se produce cuando se obstruye la vía biliar. Con frecuencia se necesitan antibióticos, además del drenaje percutáneo o quirúrgico. Si se retrasa el tratamiento, sobre todo en personas con enfermedades coexistentes graves, la mortalidad de los abscesos hepáticos grandes puede oscilar entre el 30 y el 90%. Si se reconocen pronto y se tratan de forma adecuada, hasta el 90% de los pacientes sobreviven.

Enfermedad granulomatosa

Los granulomas son frecuentes en el hígado y se identifican hasta en el 10% de las muestras de biopsia hepática. Pueden ser indicativos de una enfermedad sistémica o ser específicos del hígado. La enfermedad granulomatosa se puede clasificar en cuatro grupos por la etiología:

- Procesos en los que «se ve la causa», dado que se pueden reconocer los gérmenes con tinciones especiales, por ejemplo para hongos o gérmenes ácido-alcohol resistentes
- Procesos en los que «se conoce la causa», dado que aunque no se vean los gérmenes, se dispone de diagnóstico previo (p. ej., tuberculosis conocida, sarcoidosis sistémica, lesiones destructivas del conducto en una CBP conocida) que justifica las lesiones
- Procesos en los que «se sospecha la causa», dado que el aspecto de los granulomas o la correlación histopatológica orienta a un trastorno de base probable, como la presencia

de necrosis caseosa, que es muy sugestiva de una infección, o la eosinofilia, que es indicativa de la presencia de parásitos o lesiones secundarias a fármacos o toxinas

- Procesos en los que «no se conoce la causa» y que representan aproximadamente el 10% de todos los granulomas hepáticos; la mayoría son hallazgos incidentales sin repercusión clínica

Dada su naturaleza infiltrante, las enfermedades granulomatosas hepáticas provocan colestasis intrahepática con aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina y γ -glutamyl transpeptidasa.

TUMORES Y NÓDULOS HEPÁTICOS

El hígado y los pulmones tienen la dudosa distinción de ser los órganos viscerales que con más frecuencia sufren metástasis de otros tumores. De hecho, las neoplasias hepáticas más frecuentes son las metástasis de carcinomas y destaca la frecuencia del colon, del pulmón y de la mama como origen primario. Casi todas las neoplasias malignas primarias hepáticas son CHC, que tienen una variabilidad geográfica de considerable incidencia a escala mundial, como se comenta más adelante. Otros dos tipos de tumores malignos hepáticos primarios son el hepatoblastoma (un tumor infantil hepatocelular) y el angiosarcoma (un tumor de vasos sanguíneos asociado a la exposición a cloruro de vinilo y arsénico), pero su frecuencia es demasiado baja como para describirlos más aquí.

Las masas hepáticas se estudian por diversos motivos. Pueden ocasionar una sensación de ocupación epigástrica o molestias y, en ocasiones, se detectan en una exploración física habitual. Los estudios radiológicos realizados por otros motivos pueden descubrir masas hepáticas incidentales.

Tumores benignos

Las lesiones benignas más frecuentes del hígado son los *angiomas cavernosos*, que son idénticos a los originados en otras partes del cuerpo (v. capítulo 9). Estas lesiones bien delimitadas están constituidas por canales vasculares revestidos por células endoteliales y estroma interpuesto. Aparecen como nódulos delimitados, son de color rojo-azulado y blandos, suelen medir menos de 2 cm y, con frecuencia, se encuentran situados directamente por debajo de la cápsula. La principal importancia clínica es no confundirlos con metástasis; la punción con aguja fina percutánea a ciegas puede ocasionar una hemorragia intraabdominal grave.

Los *complejos de von Meyenburg* son otro hallazgo benigno relativamente frecuente en el hígado. Se asume que son hamartomas congénitos de conductos biliares y, en general, aparecen aislados o en número pequeño. Están constituidos por estructuras similares a los conductos biliares, separados por un estroma blando y densamente colágeno. Estas lesiones no tienen riesgo de malignizar, pero la presencia de lesiones múltiples sugiere la posible presencia de una *enfermedad fibropoliquística hepática*, que se puede asociar a algunos tipos de poliquistosis renal (v. capítulo 13).

Hiperplasia nodular focal

La *hiperplasia nodular focal* (HNF) se encuentra, principalmente, en hígados normales. Se trata de una lesión localizada, bien delimitada y mal encapsulada que está constituida por nódulos de hepatocitos hiperplásicos con una cicatriz central fibrosa estrellada. No se trata de una verdadera neoplasia sino de una respuesta al flujo vascular anómalo a través de una alteración vascular congénita o adquirida, que origina áreas de

regeneración del parénquima que alternan con otras de atrofia. El tamaño de una HNF puede oscilar desde 1 cm a muchos centímetros. En general, se encuentra de forma incidental, sobre todo en mujeres en edad fértil, en las que puede crecer en respuesta a los estrógenos, incluidos los que contienen los anticonceptivos orales. Estas lesiones no tienen riesgo de malignizarse, pero pueden producir síntomas por compresión de la cápsula hepática.

Adenoma hepático

El adenoma hepático es una neoplasia hepatocelular benigna, suele afectar a mujeres en edad fértil que han empleado anticonceptivos orales y puede resolverse cuando se interrumpe el uso de hormonas. Estas lesiones suelen ser tumores bien delimitados, no encapsulados, que pueden ser pálidos, pardo-amarillentos o mostrar un tinte biliar y que pueden alcanzar 30 cm de diámetro (fig. 15-31). El examen histológico de los adenomas hepáticos muestra sábanas y cordones de células, que pueden recordar a los hepatocitos normales o presentar una mínima variabilidad del tamaño celular y nuclear. No se reconocen espacios portales; en lugar de estos, se observan arterias y venas de drenaje prominentes a lo largo de toda la lesión. Los adenomas hepatocelulares son importantes por tres motivos: 1) cuando se manifiestan como una masa intrahepática, se pueden confundir con un CHC de mal pronóstico; 2) los adenomas subcapsulares pueden romperse, sobre todo durante el embarazo (por estimulación estrógena) y ocasionar una hemorragia intraabdominal con riesgo vital, y 3) aunque

es raro malignicen, los adenomas que tienen mutaciones de la β -catenina tienen un riesgo de evolución a CHC.

Los estudios moleculares permiten clasificar estas lesiones en tres tipos definidos algo distintos:

- El 35-40% de los adenomas muestran una inactivación de dos alelos por mutaciones somáticas (90%) o en la línea germinal (10%) del gen *HNF1A* (que codifica un factor de transcripción de hepatocitos) o *CYP1B1* (que codifica el citocromo P-450). Estos adenomas son más frecuentes en mujeres, se asocian a veces al consumo de anticonceptivos orales y, con frecuencia, son amarillos por la presencia de una esteatosis importante. El riesgo de que malignicen es bajo.
- El 10-15% de los adenomas muestran mutaciones activadoras de la β -catenina. Estas lesiones se asocian a un alto riesgo de que malignicen, son más frecuentes en hombres y pueden estar relacionadas con el consumo de esteroides anabolizantes y, posiblemente, con el HGNA.
- Más del 50% de los adenomas son *inflamatorios* y se asocian a un aumento de la expresión de las proteínas reactivas de fase aguda, como el amiloide A sérico o la proteína C reactiva, tanto en el tumor como, en ocasiones, en el suero. Aproximadamente el 10% de estas lesiones también tienen mutaciones activadoras de la β -catenina y pueden malignizarse. Este tipo es más frecuente en mujeres y, a menudo, se asocia a obesidad y a hígado graso. Morfológicamente, este subgrupo puede ser idéntico a la HNF y para distinguirlos se tiene que demostrar la presencia de un fenotipo inflamatorio (como la expresión de la proteína amiloide A sérica, SAA).

Lesiones precursoras del carcinoma hepatocelular

Aunque en ocasiones los adenomas hepatocelulares pueden ser premalignos, representan una rara vía de malignidad hepatocelular. Los precursores más frecuentes son los cambios celulares y las lesiones nodulares observados en las hepatopatías crónicas, sobre todo en la hepatitis vírica crónica, en la hepatopatía alcohólica y en algunas enfermedades metabólicas, como la deficiencia de AAT y la hemocromatosis hereditaria. En general, se encuentran en una enfermedad en estadios avanzados, sobre todo cuando ya existe una cirrosis establecida. Sin embargo, aunque con frecuencia se ha sostenido que la propia cirrosis es premaligna, esto no es correcto. Los procesos que ocasionan cirrosis y transformación maligna se producen a lo largo de años a décadas y en paralelo, más que representar fenómenos secuenciales.

Displasia celular

Se describen dos tipos de displasia hepatocelular, ambos más frecuentes en presencia de una hepatitis vírica crónica. El *cambio de células grandes* corresponde a hepatocitos dispersos, en general de localización periportal o periseptal, que tienen un tamaño mayor que los hepatocitos normales, y que presentan núcleos pleomorfos y, con frecuencia, múltiples (fig. 15-32, A). Aunque son morfológicamente atípicas, no se cree que estas células estén implicadas en la vía de transformación maligna, sino que, más bien, se considera que son marcadores de los cambios moleculares derivados de una lesión crónica que predispone a los demás hepatocitos de morfología normal a malignizarse. El *cambio de célula pequeña* se caracteriza por hepatocitos más pequeños de lo normal, pero con núcleos de tamaño normal, ovalados o angulados y, con frecuencia, hiper cromáticos. El cambio de célula pequeña puede aparecer en cualquier área del lobulillo hepático, a menudo formando cúmulos vagamente

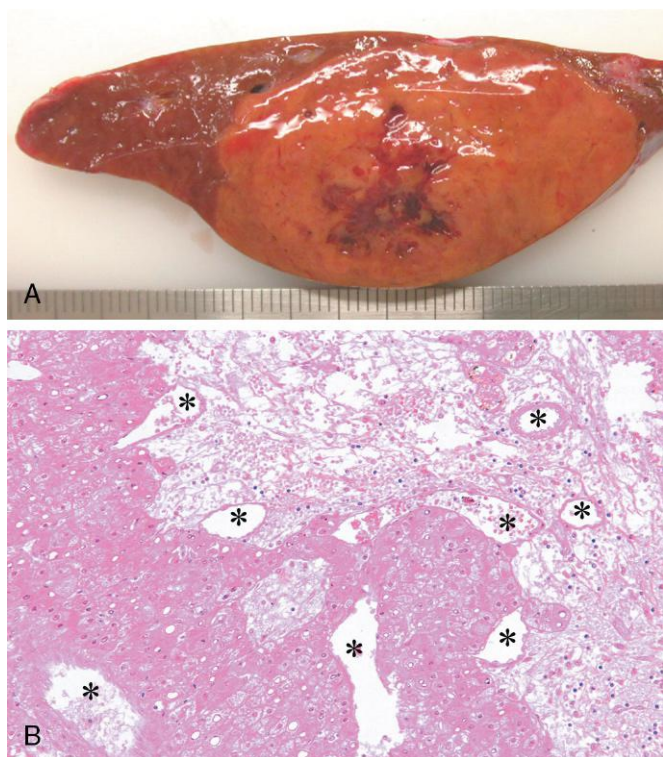


Figura 15-31 Adenoma hepático. **A.** Pieza de extirpación quirúrgica, en la que se reconoce una masa delimitada por debajo de la cápsula hepática con necrosis hemorrágica (áreas rojas oscuras). **B.** Microfotografía que muestra un adenoma, con cordones de hepatocitos de aspecto normal, ausencia de espacios portales y llamativa neovascularización (asteriscos). Se reconoce una extensa zona de tumor infartado.

(A, por cortesía de la Dra. Paulette Bioulac-Sage, University of Bordeaux, Bordeaux, France.)

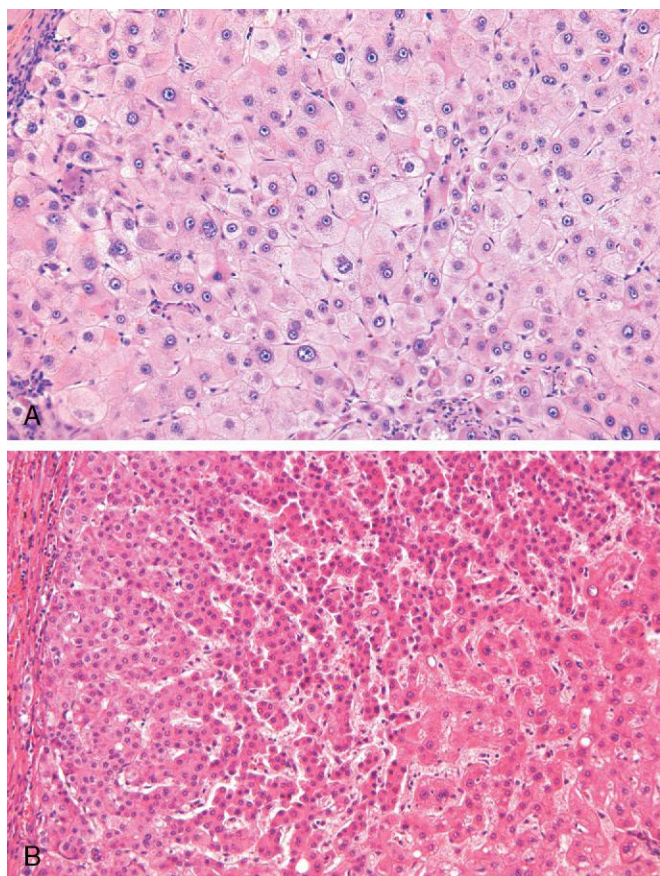


Figura 15-32 A. Cambio de célula grande. Se identifican hepatocitos muy grandes con núcleos muy aumentados de tamaño y que —algo que ocurre rara vez— aparecen entremezclados con hepatocitos de tamaño normal, que tienen núcleos redondeados típicos. B. Cambio de célula pequeña (CCP). Se observan hepatocitos de aspecto normal en la parte inferior derecha. El CCP se caracteriza por hepatocitos más pequeños que los normales con engrosamiento de las láminas de hepatocitos y una relación núcleo:citoplasma aumentada.

(A y B, por cortesía del Dr. Young Nyun Park, Yonsei Medical College, Seoul, South Korea.)

nodulares. Este tipo de displasia se considera premaligna de forma directa (fig. 15-32, B).

Nódulos displásicos

Los nódulos displásicos posiblemente representen la principal vía de desarrollo del CHC en la hepatopatía crónica. En los hígados cirróticos, los nódulos displásicos se distinguen por su mayor tamaño. La mayoría de los nódulos cirróticos tienen tamaños de entre 0,3 y 0,8 cm, mientras que los displásicos a menudo alcanzan 1-2 cm (fig. 15-33, A). Se trata de crecimientos neoplásicos que afectan a muchos lobulillos hepáticos adyacentes, sin que todos los espacios portales sean desplazados. Estas lesiones tienen un riesgo elevado de transformación maligna y, en ocasiones, contienen, incluso, subnódulos francamente malignos (fig. 15-33, B).

Carcinomas hepatocelulares

Epidemiología

A escala mundial, el CHC (también llamado, erróneamente, hepatoma) representa aproximadamente el 5,4% de todos los cánceres, pero la incidencia es muy variable según las regiones del mundo. Más del 85% de los casos aparecen en países con una

frecuencia elevada de infección crónica por VHB. La máxima incidencia de CHC se describe en los países asiáticos (sudeste de China, Corea, Taiwán) y en el África subsahariana, donde el VHB se transmite de forma vertical y, como ya se ha comentado, el estado de portador comienza durante la lactancia. Además, muchas de estas poblaciones están expuestas a la aflatoxina, factor que, combinado con la infección por VHB, aumenta el riesgo de desarrollar un CHC de forma muy importante en comparación con las poblaciones no expuestas ni infectadas; en función del estudio, el aumento estimado de la frecuencia de CHC oscila entre 23 y 216 veces más. La incidencia máxima de CHC se describe en estas áreas en pacientes de 20 a 40 años, y en casi el 50% de los casos el tumor aparece sin asociación a cirrosis. En los países occidentales, la incidencia de CHC está aumentando con rapidez, sobre todo por la epidemia de hepatitis C. Aunque se ha triplicado durante las últimas décadas en

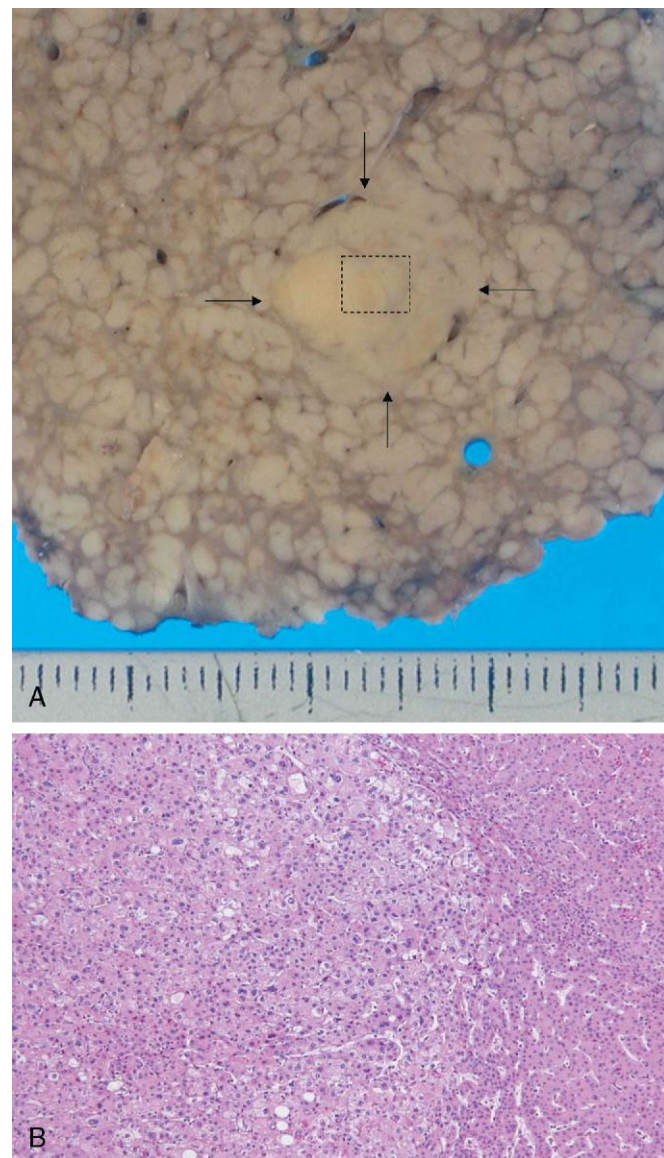


Figura 15-33 A. Cirrosis por hepatitis C con un nódulo claramente más grande (flechas). Este crecimiento de un nódulo dentro de otro en este nódulo displásico es sugestivo de una lesión de alto grado. B. Histológicamente, la región del recuadro marcado en A muestra un carcinoma hepatocelular (CHC) bien diferenciado (lado derecho) y un subnódulo del CHC moderadamente diferenciado en su interior (centro, izquierda).

(A y B, por cortesía del Dr. Masamichi Kojima, Kurume University, Kurume, Japan.)

EE. UU., la incidencia sigue siendo de 8 a 30 veces inferior a la descrita en algunos países asiáticos. En la población occidental es raro que el CHC debute antes de los 60 años y casi el 90% de los casos se asocian a una cirrosis. Existe un llamativo predominio en hombres en todo el mundo, que se aproxima a un cociente de 3:1 y alcanza uno de 8:1 en los países de baja y alta incidencia, respectivamente.

PATOGENIA

En el capítulo 5 se describen varios factores generales implicados en la patogenia del CHC. A continuación, se van a exponer algunos aspectos:

- Se han establecido tres asociaciones etiológicas importantes: la infección por VHB o VHC, la cirrosis alcohólica y la exposición a la aflatoxina. En EE. UU., el HGNA se describe cada vez más como factor de riesgo importante en el CHC. Otros trastornos asociados son la hemocromatosis, la deficiencia de AAT y la tirosinemia.
- Muchas variables, como la edad, el sexo, las sustancias químicas, los virus, las hormonas, el alcohol y la nutrición, interaccionan para el desarrollo del CHC. Por ejemplo, la enfermedad que con más frecuencia se asocia a esta neoplasia es la tirosinemia hereditaria, un trastorno infrecuente en el que casi el 40% de los pacientes desarrollan esta neoplasia.
- En muchas regiones del mundo, incluidos Japón y el centro de Europa, la infección crónica por VHC es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer hepático.
- En algunas regiones del mundo, como China y la parte sur de África, sobre todo Mozambique, en las que el VHB es endémico, es frecuente la exposición a altas cantidades de aflatoxinas generadas por el hongo *Aspergillus flavus*. Esta toxina carcinógena se encuentra en los cereales y cacahuetes «mohosos». La aflatoxina se puede unir de forma covalente al ADN celular y causar mutaciones en algunos genes, como *TP53*.

A pesar de los detallados conocimientos sobre los agentes etiológicos del CHC, la patogenia de este tumor sigue siendo incierta. **En la mayor parte de los casos se desarrolla a partir de nódulos displásicos de células pequeñas y alto grado sobre hígados cirróticos.** En concordancia con este hallazgo, los nódulos pueden ser monoclonales y albergar alteraciones cromosómicas similares a las presentes en el CHC. La célula que da origen al CHC se discute mucho. Parece que **estos tumores pueden originarse en hepatocitos maduros y en células progenitoras (las denominadas células ductulares u ovaladas).** Resulta difícil distinguir los nódulos displásicos de alto grado del CHC en estadio precoz, incluso con una biopsia, dado que no se dispone de marcadores moleculares específicos de estos estadios. Un criterio importante es la vascularización del nódulo, que se puede reconocer con estudios de imagen y que casi siempre indica claramente malignidad.

Una característica prácticamente universal del CHC es la existencia de alteraciones cromosómicas de tipo estructural o numérico, indicativas de que el genoma es inestable. Se ignora la causa exacta de esta inestabilidad en este tumor, aunque parece que varios factores son importantes:

- Inflamación y regeneración, que aparecen en todas las formas de hepatitis crónica y que se consideran elementos importantes para la adquisición de mutaciones en el ADN genómico.
- Mutaciones adquiridas en algunos oncogenes específicos (como β -catenina) y supresores tumorales (como *TP53*),

que contribuyen al crecimiento no regulado y aumentan todavía más la inestabilidad genómica.

- Defectos adquiridos en la reparación del ADN, sobre todo en los sistemas de reparación de las roturas del ADN de doble cadena, que también perpetúan las lesiones del ADN y pueden provocar alteraciones cromosómicas.

Ni el VHB ni el VHC contienen oncogenes. El gen *VHB-X*, que ya se ha descrito, puede tener cierto potencial oncogénico (v. capítulo 5). La capacidad carcinógena de estos virus posiblemente guarde relación con su capacidad de ocasionar inflamación crónica y aumento del recambio celular.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, el CHC puede aparecer como: 1) tumor **unifocal**, en general masivo; 2) tumor **multifocal**, constituido por nódulos de tamaño variable, y 3) tumor **infiltrante difuso**, que permea de forma extensa y, en ocasiones, afecta a todo el hígado, con lo que, de forma imperceptible, se confunde con la cirrosis de base. En estos dos últimos patrones puede resultar difícil distinguir radiológicamente los nódulos cirróticos regenerativos de las neoplasias de tamaño parecido. Las masas tumorales delimitadas suelen ser de color blanco-amarillento y, en ocasiones, presentan un punteado biliar con áreas de hemorragia y necrosis. **El CHC muestra una gran tendencia a la invasión vascular.** Son típicas las metástasis intrahepáticas extensas y a veces una masa tumoral a modo de serpiente invade la vena porta (ocluyendo la circulación portal) o la cava inferior y llega a alcanzar el hemicardio derecho.

El examen histológico del CHC muestra un aspecto variable, desde lesiones bien diferenciadas que recuerdan a los hepatocitos dispuestos en un patrón en cordón, trabecular o glandular (fig. 15-34) a tumores poco diferenciados, que con frecuencia contienen células gigantes anaplásicas multinucleadas grandes. **En las variantes mejor diferenciadas se pueden encontrar glóbulos de bilis en el citoplasma de las células y dentro de los seudocanalículos** formados entre las células. También se pueden reconocer inclusiones hialinas acidófilas en el citoplasma similares a los cuerpos de Mallory. Se

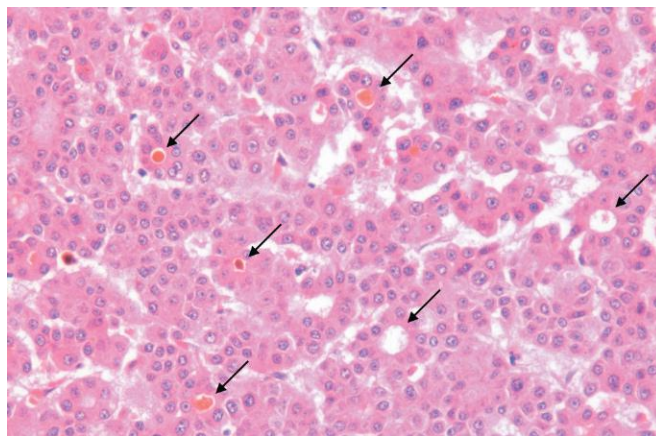


Figura 15-34 Carcinoma hepatocelular bien diferenciado en el que se observa distorsión de las estructuras normales: las láminas de hepatocitos están muy ensanchadas y es frecuente encontrar estructuras «seudocanales» (flechas), que se corresponden con canalículos biliares anómalos, que a menudo contienen bilis.

identifica escaso estroma en la mayor parte de los carcinomas hepatocelular, lo que explica que sean tumores blandos.

Una variante clínico-patológica característica del CHC es el **carcinoma fibrolaminar**. Afecta a adultos jóvenes (20-40 años) con igual incidencia en ambos sexos y no se asocia a factores de riesgo como la cirrosis, entre otros. En general, se trata de tumores solitarios atravesados por bandas fibrosas, que recuerdan a una HNF. La variante fibrolaminar tiene un pronóstico mejor que las otras más frecuentes.

Características clínicas

Aunque el CHC puede cursar con una hepatomegalia silente, en general aparece en pacientes con una cirrosis sintomática. En estos sujetos, *un rápido aumento del tamaño hepático, un deterioro súbito de la ascitis o la aparición de una ascitis hemorrágica, la fiebre o el dolor hacen sospechar el tumor*. No se dispone de buenos marcadores serológicos para detectar CHC. El más empleado de ellos es la concentración de la α -proteína sérica, pero únicamente aumenta en tumores muy avanzados y solo en el 50% de los casos. Además, se encuentran falsos resultados positivos en los tumores del seno endodérmico (saco vitelino) y en muchos procesos no neoplásicos, como la cirrosis, la hepatitis crónica, embarazos normales y la necrosis hepática masiva. Por este motivo, se trata de una prueba inespecífica y poco sensible. *El cribado radiológico de los pacientes cirróticos cada 6 meses, para tratar de identificar nódulos displásicos o pequeños CHC en un estadio precoz, es la frontera clínica actual*.

El pronóstico global del CHC avanzado es muy malo. La resección o la ablación puede ser curativa en las lesiones pequeñas solitarias (sobre todo en las infrecuentes formas fibrolaminares), pero no previene la aparición de nuevas lesiones de CHC sobre un hígado con lesiones crónicas. El trasplante puede ser

curativo. Si no se resecan los tumores, la mediana de supervivencia son 7 meses. Ensayos clínicos recientes han demostrado que el tratamiento con sorafenib, un inhibidor de tirosina cinasa de amplio espectro, consigue cierto beneficio en los pacientes con enfermedad avanzada. En algunos países, como Taiwán, los programas de vacunación frente al VHB han reducido la incidencia de CHC de forma considerable, lo que demuestra que las medidas preventivas pueden aliviar la terrible carga asociada a esta enfermedad en regiones endémicas.

RESUMEN

Tumores hepáticos

- Los tumores hepáticos malignos más frecuentes son las metástasis de carcinomas, sobre todo con origen en el colon, los pulmones y las mamas.
- El principal tumor maligno primario es el CHC. Es frecuente en algunas regiones de Asia y África, y su incidencia está aumentando en EE. UU.
- Los principales agentes etiológicos del CHC son las hepatitis B y C, la cirrosis alcohólica, la hemocromatosis y, con menos frecuencia, la tirosinemia y la deficiencia de AAT.
- En las poblaciones occidentales, el 90% de los CHC se desarrollan sobre hígados cirróticos, mientras que en Asia casi el 50% lo hacen en hígados sin cirrosis.
- La inflamación crónica y la regeneración celular asociadas a hepatitis vírica pueden ser factores predisponentes para el desarrollo del carcinoma.
- Los CHC pueden ser unifocales o multifocales, suelen invadir los vasos y pueden recordar, en grado variable, la arquitectura del hígado normal.

TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR Y DE LA VÍA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

Los trastornos de la vesícula y de la vía biliar afectan a un porcentaje elevado de la población mundial. La *colecistitis* (*cálculos vesiculares*) representa más del 95% de estos trastornos. Aproximadamente el 2% del presupuesto de salud del Gobierno Federal de EE. UU. se invierte en el tratamiento de la colecistitis y de sus complicaciones. En este capítulo se describen, en primer lugar, las enfermedades de la vesícula biliar (colecistitis y colecistitis) y, a continuación, algunos trastornos de la vía biliar extrahepática. Se debe recordar que las lesiones del árbol biliar extrahepático pueden afectar a la vía biliar intrahepática y que los tumores de la vía biliar (colangiocarcinomas, descritos más adelante) pueden tener una localización intrahepática o extrahepática.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

Colecistitis (cálculos vesiculares)

Los cálculos afectan al 10-20% de los adultos de países occidentales del hemisferio norte, al 20-40% de los de países latinoamericanos y solo al 3-4% de los asiáticos. En EE. UU., cada año se diagnostican un millón de casos de colecistitis nuevos y dos tercios de los pacientes afectados se someten a cirugía, con extracción de entre 25 y 50 millones de toneladas de cálculos. Se describen

dos tipos fundamentales de cálculos: *cálculos de colesterol*, que contienen colesterol monohidrato cristalino (80% de los cálculos en los países occidentales), y los *cálculos pigmentarios*, que están constituidos por sales de bilirrubinato cálcico.

PATOGENIA

La formación de bilis es la única forma importante de eliminar el exceso de colesterol del cuerpo, como colesterol libre o como sales biliares. El colesterol se vuelve hidrosoluble mediante la agregación con sales biliares y lecitinas. Cuando las concentraciones de colesterol superan la capacidad de la bilis para solubilizarse (sobresaturación), el colesterol no puede seguir disperso, por lo que se cristaliza y abandona la solución. La formación de cálculos de colesterol aumenta por la **hipomotilidad de la vesícula biliar** (estasis), que favorece la nucleación, y por la **hipersecreción de moco**, con el consiguiente atrapamiento de los cristales, lo que fomenta su agregación en cristales.

La formación de cálculos pigmentarios es más probable cuando existe bilirrubina no conjugada en el árbol biliar, como sucede en las anemias hemolíticas y en las infecciones de la vía biliar. Los precipitados están constituidos, principalmente, por sales de bilirrubinato cálcico insolubles.

Tabla 15-8 Factores de riesgo para el desarrollo de los cálculos biliares**Cálculos de colesterol**

Demografía: europeos del norte, norteamericanos y suramericanos, nativos americanos, mexicanos

Edad

Hormonas sexuales femeninas

Sexo femenino

Anticonceptivos orales

Embarazo

Obesidad y resistencia a la insulina

Pérdida de peso rápida

Estasis vesicular

Trastornos congénitos del metabolismo de los ácidos biliares

Síndromes con dislipidemia

Cálculos pigmentarios

Demografía: más asiáticos que occidentales, más rurales que urbanos

Hemólisis crónica (p. ej., drepanocitosis, esferocitosis hereditaria)

Infecciones biliares

Trastornos digestivos: enfermedades ileales (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación ileal, fibrosis quística con insuficiencia pancreática

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cálculos biliares se resumen en la [tabla 15-8](#). Sin embargo, hasta el 80% de los pacientes con cálculos no tienen ningún factor de riesgo identificable, salvo la edad o el sexo. Algunos de los factores de riesgo son:

- **Edad y sexo.** La prevalencia de los cálculos aumenta durante la vida. En EE. UU., menos del 5-6% de la población menor de 40 años sufre cálculos, en comparación con el 25-30% de los mayores de 80. La prevalencia en mujeres de cualquier edad es doble que en hombres.
- **Etnia y factores geográficos.** La prevalencia de cálculos de colesterol se aproxima al 50-75% en algunas poblaciones de nativos americanos —como los indios pima, hopi y navajos—, mientras que los cálculos pigmentarios son infrecuentes; parece que esta prevalencia se debe a la hipersecreción de colesterol biliar.
- **Herencia.** Además de la etnia, los antecedentes familiares aumentan el riesgo, igual que una serie de trastornos metabólicos congénitos, como los asociados a alteraciones en la síntesis y en la secreción de sales biliares.
- **Ambientales.** Los estrógenos, incluidos los anticonceptivos orales, y el embarazo aumentan la captación y la síntesis de colesterol hepático, con la consiguiente secreción excesiva del mismo en la bilis. La obesidad, una rápida pérdida de peso y el tratamiento con el fármaco hipocolesterolemizante clofibrato también se asocian mucho a un aumento de secreción de colesterol biliar.
- **Trastornos adquiridos.** Cualquier trastorno que cursa con reducción de la motilidad de la vesícula predispone a la formación de cálculos, como sucede en caso de embarazo, pérdida de peso rápida y lesiones medulares. En la mayor parte de casos, sin embargo, se encuentra una hipomotilidad vesicular sin causa aparente.

MORFOLOGÍA

Los **cálculos de colesterol** aparecen de forma casi exclusiva en la vesícula biliar y están constituidos por colesterol en el 50-100%. Los **cálculos de colesterol puros** son amarillentos pálidos, aunque, al aumentar la proporción de carbonato cálcico, fosfatos y bilirrubina, el color se vuelve blanquecino-



Figura 15-35 Cálculos de colesterol. La manipulación mecánica durante la colecistectomía laparoscópica ha determinado la fragmentación de varios cálculos de colesterol y muestra que en el interior están teñidos por los pigmentos biliares atrapados. La mucosa vesicular está enrojecida e irregular, como consecuencia de la coexistencia de colecistitis aguda y crónica.

grisáceo a negro (fig. 15-35). Son ovoideos y firmes; pueden aparecer aislados, pero con mayor frecuencia existen varios cálculos de superficies facetadas por aposición. **La mayoría de los cálculos de colesterol son radiotransparentes, aunque hasta el 20% pueden contener suficiente carbonato cálcico como para ser radiopacos.**

Los **cálculos pigmentarios** pueden aparecer en cualquier zona del árbol biliar y se clasifican en cálculos negros y pardos. En general, los primeros aparecen en una bilis estéril, mientras que los segundos se asocian a infección de los conductos intrahepáticos o extrahepáticos. Los cálculos contienen sales de calcio de bilirrubina no conjugada y menos cantidad de otras sales de calcio, glucoproteínas de mucina y colesterol. Los cálculos negros suelen ser pequeños, frágiles al tacto y numerosos (fig. 15-36). Por el contrario, los cálculos pardos suelen ser solitarios o escasos, blandos y de consistencia grasa, similar al jabón, debido a la presencia de sales de ácidos grasos retenidas que se liberan por la acción de las fosfolipasas bacterianas sobre las lecitinas biliares. Como contienen carbonatos y fosfatos cálcicos, **el 50-75% de los cálculos negros son radiopacos.** Los cálculos pardos, que contienen jabones de calcio, son radiotransparentes.



Figura 15-36 Cálculos pigmentados. Se reconocen varios cálculos negros facetados en esta vesícula biliar por lo demás normal que se resecó en un paciente al que se colocó una prótesis mecánica en la válvula mitral, con la consiguiente hemólisis intravascular crónica.

Características clínicas

El 70-80% de los individuos con cálculos están asintomáticos durante toda su vida y su riesgo de sufrir síntomas se reduce con el tiempo. Sin embargo, en una desafortunada minoría de afectados los síntomas son llamativos. En general, aparece dolor, con frecuencia muy intenso, que típicamente se localiza en el cuadrante superior derecho o la región epigástrica y que puede ser constante o, menos habitualmente, espasmódico. Este dolor de «tipo biliar» se debe a la obstrucción de la vesícula o de la vía biliar o a la inflamación de la propia vesícula. Entre las complicaciones más graves se encuentran el empiema, la perforación, las fístulas, la inflamación de la vía biliar y la colestasis o pancreatitis obstructiva. Cuanto más grandes sean los cálculos, menos riesgo existirá de que entren al conducto cístico o colédoco y produzcan una obstrucción; los cálculos muy pequeños o arenilla biliar son los más peligrosos. En ocasiones, un cálculo grande erosiona directamente un asa de intestino delgado adyacente y provoca una obstrucción intestinal (*íleo calculoso*).

Colecistitis

La inflamación de la vesícula biliar puede ser aguda, crónica o aguda superpuesta a la crónica y casi siempre se asocia a cálculos. En EE. UU., la colecistitis es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía abdominal. La distribución epidemiológica es paralela a la de los cálculos.

MORFOLOGÍA

En la **colecistitis aguda**, la vesícula suele estar aumentada de tamaño y tensa, y tiene un color rojo brillante o violáceo parcheado, este último debido a las hemorragias subserosas. A menudo, la serosa aparece cubierta por un exudado fibrinoso o, en los casos graves, fibrinopurulento. En el 90% de los pacientes se reconocen cálculos, que con frecuencia obstruyen el cuello de la vesícula o el conducto cístico. La luz de la vesícula está llena de una bilis turbia, que puede contener fibrina, sangre o pus franco. Cuando el exudado corresponde sobre todo a pus, el trastorno se llama **empiema vesicular**. En los casos leves, la pared de la vesícula aparece engrosada, edematosa e hiperémica. En los graves, la vesícula se transforma en un órgano necrótico verde-negruzco —un cuadro denominado **colecistitis gangrenosa**—. El examen histológico evidencia una reacción inflamatoria inespecífica, que muestra los patrones habituales de la inflamación aguda (p. ej., edema, infiltración leucocítica, congestión vascular, formación de un absceso franco o necrosis gangrenosa).

Los cambios morfológicos de la **colecistitis crónica** son muy variables y, en ocasiones, sutiles. La mera presencia de cálculos en la vesícula, incluso sin inflamación aguda, se considera justificación suficiente para establecer el diagnóstico. La vesícula puede aparecer contraída, con un tamaño normal o aumentado. Las ulceraciones de la mucosa son raras; la submucosa y la subserosa a menudo están engrosadas por la fibrosis. En ausencia de una colecistitis aguda superpuesta, los linfocitos murales son el único dato de inflamación.

Colecistitis aguda calculosa

La inflamación aguda de la vesícula biliar asociada a cálculos se denomina *colecistitis aguda calculosa* y viene precipitada por la obstrucción del cuello vesicular o el conducto cístico. Es la

complicación principal más frecuente de los cálculos y el motivo más frecuente de la colecistectomía de urgencia. Las manifestaciones de la obstrucción pueden aparecer de un modo bastante súbito y representan una emergencia médica. Sin embargo, en algunos casos, los síntomas son leves y se pueden resolver sin intervención médica.

Inicialmente, la colecistitis aguda calculosa es consecuencia de la irritación química con inflamación de la pared vesicular en presencia de una obstrucción del flujo biliar. La acción de las fosfolipasas procedentes de la mucosa hidroliza la lecitina biliar a lisolecitina, que es tóxica para la mucosa. La capa de glucoproteínas del moco que normalmente protege a la mucosa se rompe, por lo que el epitelio mucoso queda expuesto a la acción detergente de las sales biliares de forma directa. Las prostaglandinas liberadas en la pared de la vesícula distendida contribuyen a la inflamación mucosa y transmural. La distensión y el aumento de la presión intraluminal pueden comprometer también el flujo sanguíneo hacia la mucosa. Estos acontecimientos se producen en ausencia de infección bacteriana, y la contaminación bacteriana puede aparecer más tarde.

Colecistitis aguda alitiásica

El 5-12% de las vesículas extirpadas por una colecistitis aguda no tienen cálculos. La mayor parte de los casos afectan a pacientes críticos. Algunos de los factores predisponentes más frecuentes son:

- Cirugía mayor no biliar
- Traumatismos graves (p. ej., accidentes de tráfico)
- Quemaduras importantes
- Septicemia

Otros factores que participan son la deshidratación, la estasis vesicular y la presencia de barro biliar, el compromiso vascular y, en último término, la contaminación bacteriana.

Colecistitis crónica

La colecistitis crónica puede ser una secuela de brotes repetidos de colecistitis aguda, aunque en la mayor parte de los casos aparece sin antecedentes de ataques agudos. Igual que la colecistitis aguda, casi siempre se asocia a cálculos. Sin embargo, no parece que estos tengan una relación directa con la aparición de la inflamación o con el desarrollo de dolor, dado que la colecistitis crónica alitiásica produce síntomas y alteraciones morfológicas similares a las encontradas en la forma calculosa. Más bien parece que la sobresaturación de la bilis predispone al paciente a la inflamación crónica, así como, en la mayor parte de los casos, a la formación de cálculos. Es posible cultivar algunos gérmenes, como *E. coli* y enterococos, a partir de la bilis solo en un tercio de los pacientes. A diferencia de lo que sucede en la colecistitis aguda calculosa, no es preciso que un cálculo produzca la obstrucción del flujo de salida de la bilis para que exista una colecistitis crónica. La mayor parte de las vesículas que se extirpan en una cirugía programada por cálculos tienen características de colecistitis crónica, de forma que es poco probable que se produzcan síntomas biliares tras una coexistencia prolongada de cálculos e inflamación de baja intensidad.

Características clínicas

La *colecistitis aguda calculosa* debuta como dolor biliar de más de 6 h de duración. El dolor es intenso, en general sordo, y afecta a la parte alta del abdomen, aunque frecuentemente se irradia al hombro derecho. Es clásica la presencia de fiebre, náuseas, leucocitosis y postración. La presencia de una hiper-

bilirrubinemia conjugada es indicativa de obstrucción del colédoco. La región subcostal derecha muestra una marcada hipersensibilidad y rigidez por el espasmo de los músculos abdominales; en ocasiones se palpa una vesícula biliar distendida dolorosa. Los ataques leves suelen desaparecer de forma espontánea en 1-10 días; sin embargo, son frecuentes las recaídas. Aproximadamente el 25% de los pacientes sintomáticos están lo bastante afectados y precisan ser intervenidos quirúrgicamente.

Los síntomas secundarios a una *colecistitis aguda alitiásica* suelen quedar ocultos por la situación clínica, en general, grave del paciente. Por eso el diagnóstico depende de considerar esta posibilidad.

La *colecistitis crónica* no se asocia a las llamativas manifestaciones de las formas agudas y suele caracterizarse por ataques repetidos de dolor sordo epigástrico o en el cuadrante superior derecho. Es frecuente encontrar náuseas, vómitos e intolerancia a los alimentos grasos.

El diagnóstico de *colecistitis aguda* se suele basar en la identificación ecográfica de cálculos, que típicamente se asocian a una pared vesicular engrosada. La *colecistitis crónica*, por otro lado, es un diagnóstico patológico que depende del estudio de la vesícula extirpada. Es importante prestar atención a este trastorno, debido al riesgo de que se produzcan alguna de las siguientes complicaciones graves:

- Sobreinfección bacteriana con colangitis o septicemia
- Perforación vesicular con formación de un absceso local
- Rotura de la vesícula con peritonitis difusa
- Fístula biliar entérica (colecistoentérica) con drenaje de la bilis hacia órganos adyacentes, entrada de aire y bacterias en la vía biliar, y riesgo de obstrucción intestinal secundaria a cálculos (íleo)
- Agravamiento de los trastornos médicos de base, con descompensación cardíaca, pulmonar, renal o hepática

TRASTORNOS DE LA VÍA BILIAR EXTRAHEPÁTICA

Coledocolitiasis y colangitis

La coledocolitiasis y la colangitis se describen conjuntamente porque estos procesos se suelen asociar. La *coledocolitiasis* es la presencia de cálculos en la vía biliar. En los países occidentales, casi todos los cálculos se originan en la vesícula, mientras que en Asia existe una incidencia muy superior de cálculos, en general pigmentados, originados directamente en el conducto o a nivel intrahepático. La coledocolitiasis puede no obstruir de forma inmediata los conductos biliares principales; se encuentran cálculos asintomáticos aproximadamente en el 10% de los pacientes durante la colecistectomía quirúrgica. Los síntomas pueden aparecer por: 1) obstrucción biliar; 2) colangitis; 3) absceso hepático; 4) hepatopatía crónica con cirrosis biliar secundaria, o 5) *colecistitis aguda calculosa*.

La *colangitis* alude a la inflamación aguda de la pared de los conductos biliares, casi siempre en relación con una infección bacteriana de la luz, que es estéril en condiciones normales. Se puede deber a cualquier lesión que obstruya el flujo de bilis, sobre todo la coledocolitiasis, pero también se relaciona con cirugías sobre el árbol biliar. Otras causas son tumores, endoprótesis o sondas permanentes, pancreatitis aguda o estenosis benignas. Las bacterias suelen acceder a la vía biliar a través del esfínter de Oddi, más que por diseminación hematógena. El término *colangitis ascendente* alude a la tendencia de las bacterias que llegan a la vía biliar a infectar los conductos biliares

intrahepáticos. Entre los patógenos más frecuentes se encuentran *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococci*, *Clostridium* y *Bacteroides*. En la mitad de los casos se identifican dos gérmenes o más. En algunas poblaciones del mundo, la colangitis por parásitos es un problema importante y entre los responsables destacan *Fasciola hepatica* o esquistosomas en Suramérica y Oriente Próximo, *Clonorchis sinensis* u *Opisthorchis viverrini* en Extremo Oriente y la criptosporidiosis en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La colangitis bacteriana suele asociarse a fiebre, escalofríos, dolor abdominal e ictericia. La forma más grave de colangitis es la variante supurativa, en la cual la bilis purulenta llena y distiende los conductos biliares, con el consiguiente riesgo de absceso hepático. Dado que el principal riesgo de los pacientes con colangitis lo constituye la septicemia más que la colestasis, es clave establecer el diagnóstico e intervenir lo antes posible.

Cirrosis biliar secundaria

La obstrucción prolongada de la vía biliar extrahepática se traduce en una grave lesión del hígado. La causa más frecuente de obstrucción es la colelitiasis extrahepática. Otras causas de obstrucción son la atresia biliar (descrita a continuación), los tumores malignos de la vía biliar y de la cabeza del páncreas, y las estenosis secundarias a cirugías previas. Las características morfológicas iniciales de la colestasis se han descrito antes y se pueden revertir por completo si se corrige la obstrucción. Sin embargo, la inflamación secundaria a la obstrucción biliar inicia la fibrogenia periportal, que culmina en la formación de cicatrices y nódulos, típicos de la cirrosis biliar secundaria.

Atresia biliar

La atresia biliar es una causa importante de colestasis neonatal, responsable de un tercio de todos los casos de colestasis en lactantes y que afecta aproximadamente a 1 de cada 10.000 nacidos vivos. La *atresia biliar* se define como una obstrucción completa del flujo de bilis secundario a la destrucción o ausencia de todos o parte de la vía biliar extrahepática. Es la causa más frecuente de muerte por hepatopatía en los primeros años de la infancia y es responsable de más de la mitad de los casos de trasplante hepático en niños.

Entre las principales características de la atresia biliar se encuentran:

- Inflamación y estenosis por fibrosis de los conductos hepático o colédoco
- Inflamación de los conductos biliares intrahepáticos de mayor calibre, con destrucción progresiva de la vía biliar intrahepática
- Características de obstrucción biliar florida en la biopsia hepática (p. ej., reacción ductular, edema con fibrosis del espacio portal y colestasis parenquimatosa)
- Fibrosis periportal y cirrosis a los 3-6 meses del parto

Curso clínico

El motivo de consulta de los lactantes que presentan una atresia biliar es la colestasis neonatal; se produce algo más en el sexo femenino. Los lactantes afectados tienen un peso normal al nacer y, tras el parto, ganan peso con normalidad. Las heces se vuelven acólicas al progresar el cuadro. Los estudios de laboratorio no permiten diferenciar la atresia biliar de la colestasis intrahepática, pero la biopsia hepática muestra obstrucción de

los conductos biliares en el 90% de los casos de atresia biliar. El tratamiento definitivo es el trasplante hepático. Si no se opera al paciente, este suele morir a los 2 años de vida.

RESUMEN

Enfermedades de la vesícula biliar y de la vía biliar extrahepática

- Entre las enfermedades de la vesícula se encuentran la coleditis y la colecistitis aguda y crónica.
- La formación de cálculos es frecuente en los países occidentales. La inmensa mayoría de los cálculos están constituidos por colesterol. Los cálculos pigmentados contienen bilirrubina y calcio, y son más frecuentes en los países asiáticos.
- Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cálculos de colesterol están la edad avanzada, el sexo femenino, el uso de estrógenos, la obesidad y la herencia.
- La colecistitis se produce casi siempre en relación con una coleditis, aunque aproximadamente en el 10% de los casos no existe esta asociación.
- La colecistitis aguda calculosa es la causa más frecuente de colecistectomía de urgencia.
- Las lesiones obstructivas de la vía biliar extrahepática en adultos pueden causar una infección ascendente (colangitis) y una cirrosis biliar secundaria.
- El motivo de consulta de los lactantes que nacen con una atresia biliar congénita es una colestasis neonatal, cuya curación requiere un trasplante hepático.

TUMORES

Carcinoma de la vesícula biliar

Aunque es infrecuente, el carcinoma de la vesícula biliar es el tumor maligno más frecuente de la vía biliar. Es de dos a seis veces más frecuente en mujeres y se produce, sobre todo, en la séptima década de la vida. El carcinoma vesicular es más frecuente en las poblaciones mexicana y chilena, posiblemente por la mayor incidencia de cálculos en estas regiones. En EE. UU., la incidencia es máxima en hispanos y nativos americanos. Es raro descubrir este tumor en un estadio resecable, y la supervivencia media a los 5 años es de un deprimente 5%. Se reconocen cálculos en el 60-90% de los casos. En Asia, donde son más frecuentes las enfermedades piógenas y parasitarias de la vía biliar, los cálculos tienen menos importancia. Parece posible que las vesículas que albergan cálculos o agentes infecciosos desarrollen un cáncer como consecuencia de traumatismos repetidos y de la inflamación crónica. No está claro el papel de los derivados carcinógenos de los ácidos biliares.

MORFOLOGÍA

Los cánceres de la vesícula biliar pueden tener un crecimiento **exofítico** o **infiltrante**. El patrón infiltrante es el más frecuente y suele aparecer como una zona mal delimitada de engrosamiento difuso con induración de la pared vesicular, que pueden abarcar varios centímetros cuadrados o afectar a toda la pared vesicular. Estos tumores son escirros y muy firmes. El patrón exofítico crece hacia la luz como una masa irregular

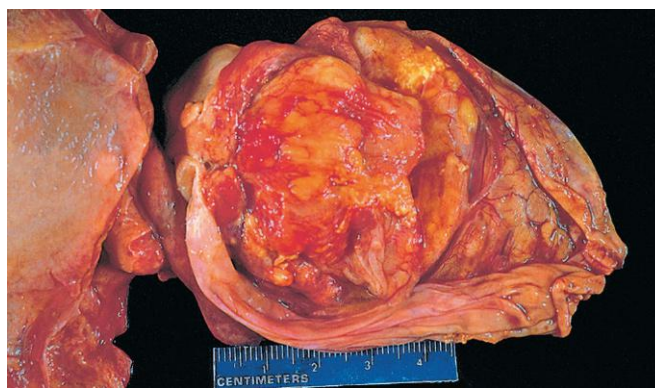


Figura 15-37 Adenocarcinoma de vesícula biliar. La vesícula abierta contiene un gran tumor exofítico, que prácticamente ocupa toda la luz.

similar a una coliflor, pero, al mismo tiempo, infiltra la pared subyacente (fig. 15-37). **La mayoría son adenocarcinomas**, que pueden ser papilares o poco diferenciados. Aproximadamente el 5% son carcinomas epidermoides o muestran una diferenciación adenoescamosa y también existen infrecuentes tumores neuroendocrinos. Cuando se descubren los cánceres de vesícula biliar, la mayor parte de ellos han infiltrado el hígado o alcanzado los conductos biliares o los ganglios de la porta hepática.

Características clínicas

El diagnóstico preoperatorio de carcinoma de la vesícula es excepcional y se ha descrito en menos del 20% de los casos. Los síntomas aparecen de forma insidiosa y las manifestaciones de presentación no se pueden distinguir de las ocasionadas por una coleditis: dolor abdominal, ictericia, anorexia, náuseas y vómitos. Los pacientes más afortunados sufren una obstrucción precoz con una colecistitis aguda o se someten a una colecistectomía por cálculos sintomáticos coexistentes antes de que el tumor se extienda a otras localizaciones.

Colangiocarcinomas

Los colangiocarcinomas son adenocarcinomas originados en los colangiocitos que revisten los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Los colangiocarcinomas extrahepáticos representan aproximadamente dos tercios de estos tumores y pueden originarse en el hilio (los denominados tumores de Klatskin) o en zonas más distales de la vía biliar. Los colangiocarcinomas son más frecuentes en personas de 50 a 70 años. Dado que tanto los colangiocarcinomas intrahepáticos como los extrahepáticos son asintomáticos, en general, hasta que se encuentran en estadios avanzados, el pronóstico es malo y la mayor parte de los casos no son susceptibles de resección. Entre los factores de riesgo se encuentran una CEP, las enfermedades fibropoliquísticas de la vía biliar y la infestación por *Clonorchis sinensis* u *Opisthorchis viverrini*.

Todos los factores de riesgo de colangiocarcinoma producen colestasis crónica e inflamación, lo que puede inducir la aparición de mutaciones somáticas en los colangiocitos. Se han descrito varios cambios genéticos constantes en estos tumores, incluidas mutaciones activadoras de los oncogenes *KRAS* y *BRAF*, y mutaciones con pérdida de función del gen supresor de tumores *TP53*.

Características clínicas

El colangiocarcinoma *intrahepático* se puede manifestar por la presencia de una masa hepática, y signos y síntomas ines-

MORFOLOGÍA

Los **colangiocarcinomas** son adenocarcinomas típicos con presencia de glándulas más o menos formadas que se asocian a abundante estroma fibroso (desmoplasia), lo que confiere a estas lesiones una consistencia arenosa firme (fig. 15-38). No se identifican pigmento biliar ni inclusiones hialinas en las células tumorales, mientras que puede ser llamativa la presencia de mucina intracelular.

Dado que la obstrucción completa o parcial de los conductos biliares provoca ictericia con rapidez, los tumores de la vía biliar extrahepática suelen ser relativamente pequeños en el momento del diagnóstico, mientras que los tumores intrahepáticos pueden provocar síntomas solo cuando una gran parte del hígado es sustituida por tumor. Los colangiocarcinomas se pueden extender a localizaciones extrahepáticas, como ganglios regionales, pulmones, huesos y glándulas suprarrenales. La invasión siguiendo los nervios peribiliares es otra forma de diseminación por el abdomen. Los colangiocarcinomas tienen más tendencia a la extensión extrahepática que los CHC.

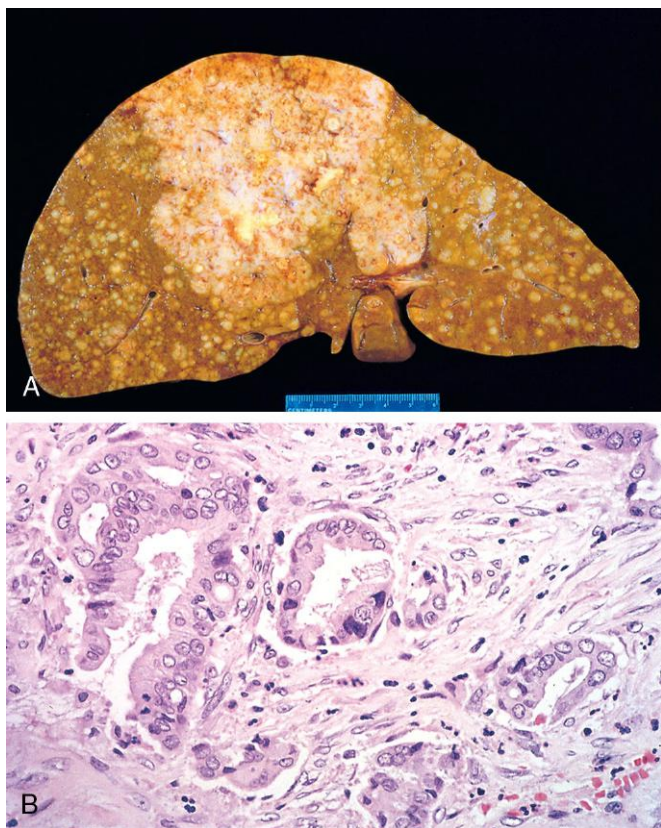


Figura 15-38 Colangiocarcinoma. **A.** Neoplasia masiva en el lóbulo derecho con extensas metástasis intrahepáticas. **B.** Las células tumorales forman estructuras glandulares rodeadas por un estroma esclerótico denso.

pecíficos, como pérdida de peso, dolor, anorexia y ascitis. Los síntomas y signos asociados a los colangiocarcinomas *extrahepáticos* (ictericia, heces acólicas, náuseas y vómitos, y pérdida de peso) se deben a la obstrucción biliar. Los hallazgos asociados son aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y aminotransferasas. La única opción terapéutica es la resección quirúrgica, aunque en una gran mayoría de casos no resulta curativa. Está contraindicado el trasplante. Las supervivencias medias oscilan entre 6 y 18 meses, independientemente de que se realice una resección agresiva o una cirugía paliativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Beier JI, Artele GE, McClain CJ: Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 13:56, 2011.
- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al: Acute liver failure. *Lancet* 376:190, 2010.
- Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J: Focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenomas: past, present, future. *Gastroenterol Clin Biol* 34:355, 2010. [De los pioneros del nuevo diagnóstico molecular de los tumores hepáticos benignos.]
- Brunt EM: Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:195, 2010. [El autor más acreditado sobre este tema.]
- Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, et al: Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 43:342, 2009. [Acerca de la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda que necesita un trasplante.]
- Czaja AJ, Manns MP: Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 139:58, 2010.
- Friedman SL: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 134:1655, 2008. [El autor más acreditado sobre este tema.]
- Gatto M, Alvaro D: New insights on cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2:136, 2010.
- Gouw ASW, Clouston AD, Theise ND: Ductular reactions in human livers: diversity at the interface. *Hepatology* 54:1853, 2011. [Revisión sobre las reacciones ductulares, la respuesta de las células madre del hígado humano en todas las hepatopatías que guardan relación con los mecanismos de la regeneración, la fibrogenia y la neoplasia.]
- Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. *Gastroenterology* 139:1481, 2010.
- International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 49:658, 2009. [Un buen ejemplo de cómo se producen los cambios en la medicina, de forma que los esfuerzos individuales se combinan a lo largo de los años para conseguir un consenso nuevo.]
- Joyce MA, Tyrrell DL: The cell biology of hepatitis C virus. *Microbes Infect* 12:263, 2010.
- Lai M, Liaw YF: Chronic hepatitis B: past, present, and future. *Clin Liver Dis* 14:531, 2010.
- Lagana SM, Moreira RK, Lefkowitz JH: Hepatic granulomas: pathogenesis and differential diagnosis. *Clin Liver Dis* 14:605, 2010.
- Paumgartner G: Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. *Hepatology* 51:1095, 2010. [Ejemplo de cómo el trabajo intelectual de alto nivel acaba influyendo sobre la medicina clínica, en ocasiones lentamente, décadas después.]
- Perrault M, Pêcheur EI: The hepatitis C virus and its hepatic environment: a toxic but finely tuned partnership. *Biochem J* 423:303, 2009.
- Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 139:393, 2010.
- Poupon R: Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 52:745, 2010.
- Schilsky ML: Wilson disease: current status and the future. *Biochimie* 91:1278, 2009.

Páncreas

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Anomalías congénitas 646

Agenesia 646

Páncreas dividido 646

Páncreas anular 646

Páncreas ectópico 646

Quistes congénitos 646

Pancreatitis 646

Pancreatitis aguda 646

Pancreatitis crónica 649

Neoplasias pancreáticas 651

Neoplasias quísticas 651

Carcinoma pancreático 652

El páncreas realiza funciones endocrinas fundamentales, y su porción exocrina es una importante fuente de potentes enzimas clave para la digestión. Las enfermedades que afectan al páncreas pueden ocasionar una importante morbilidad y mortalidad. Desgraciadamente, y a pesar de su importancia fisiológica, la localización retroperitoneal del páncreas y la naturaleza, en general, vaga de los síntomas y signos asociados a sus lesiones o a su disfunción determinan que muchos trastornos pancreáticos pasen desapercibidos durante prolongados períodos de tiempo; por eso, para reconocer las enfermedades pancreáticas, con frecuencia se necesita un alto grado de sospecha.

El páncreas es un órgano retroperitoneal orientado de forma transversal que se extiende desde el asa en «C» del duodeno hasta el hilio del bazo. Aunque el páncreas no posee unas subdivisiones anatómicas bien definidas, los vasos adyacentes y los ligamentos pueden delinear el órgano en la cabeza, el cuerpo y la cola.

El páncreas recibe su nombre del término griego *pankreas*, que significa «carnoso». Sin embargo, es un órgano lobulado complejo con elementos endocrinos y exocrinos característicos. La porción endocrina constituye solo el 1-2% del páncreas y está compuesta por aproximadamente un millón de grupos celulares, los islotes de Langerhans; estas células secretan insulina, glucagón y somatostatina. Entre los trastornos más significativos del *páncreas endocrino* se encuentran la diabetes mellitus y las neoplasias, que se describen detalladamente en el [capítulo 19](#), por lo que no se abordarán aquí.

El *páncreas exocrino* está constituido por las *células acinares* que elaboran las enzimas digestivas, y los conductillos y conductos que las transportan hacia el duodeno. Las células acinares son responsables de la síntesis de enzimas digestivas, que, en su mayor parte, son sintetizadas como proenzimas inactivas, que se almacenan dentro de *gránulos de zimógeno*. Cuando se estimula la secreción de las células acinares, los gránulos se fusionan con la membrana plasmática apical y liberan su contenido hacia la

luz acinar central. Estas secreciones son transportadas hacia el duodeno mediante una serie de conductos anastomosados.

Las células epiteliales que revisten los conductos también participan activamente en la secreción pancreática: las células cúbicas que revisten los conductillos de menor tamaño secretan un líquido rico en bicarbonato, mientras que las células cilíndricas que revisten los conductos de mayor tamaño producen mucina. Las células epiteliales de los conductos de mayor calibre expresan el *regulador de conductancia transmembranosa* de la fibrosis quística (CFTR); la expresión aberrante de esta proteína de membrana afecta a la viscosidad de las secreciones pancreáticas y desempeña una función fundamental en la fisiopatología de la enfermedad pancreática en personas con fibrosis quística (v. [capítulo 6](#)).

Como veremos más adelante, la autodigestión del páncreas (p. ej., en la pancreatitis) puede ser un acontecimiento extremadamente grave. Por tanto, una serie de mecanismos de «salvaguarda» han evolucionado para minimizar el riesgo de que esto ocurra:

- La mayoría de las enzimas pancreáticas son sintetizadas como proenzimas inactivas y están secuestradas en gránulos zimógenos unidos a membrana, como se indicó antes.
- La activación de las proenzimas requiere la conversión del tripsinógeno en tripsina por la enteropeptidasa duodenal (enterocinasa).
- Los inhibidores de la tripsina (p. ej., SPINK1, también conocido como inhibidor de la tripsina secretora pancreática) también son secretados por las células ductales y acinares.
- La tripsina se degrada e inactiva a sí misma en un mecanismo de retroalimentación negativo que, en condiciones normales, limita las concentraciones locales de tripsina activada.
- Las células acinares son notablemente resistentes a la acción de las enzimas activadas como la tripsina, la quimotripsina y la fosfolipasa A₂.

Entre las enfermedades del páncreas exocrino se encuentran la fibrosis quística, las anomalías congénitas, la pancreatitis aguda y crónica, y las neoplasias. La fibrosis quística se describe detalladamente en el [capítulo 6](#); los otros procesos patológicos se abordarán a lo largo de este capítulo.

Deseamos expresar nuestro agradecimiento por las aportaciones de todos aquellos que fueron autores de este capítulo en ediciones anteriores de la presente obra.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

El desarrollo pancreático es un proceso complejo que implica la fusión de los primordios dorsal y ventral; en este proceso, desviaciones sutiles a menudo dan lugar a variaciones congénitas de la anatomía pancreática. Mientras que la mayoría de ellas no producen enfermedad *per se*, las variantes (especialmente en la anatomía ductal) pueden representar auténticos retos para el endoscopista y el cirujano. Por ejemplo, el fallo del reconocimiento de la anatomía idiosincrática podría provocar la escisión inadvertida de un conducto pancreático durante la cirugía y, por tanto, producir una pancreatitis.

Agenesia

En muy pocas ocasiones, el páncreas puede faltar por completo, un cuadro que se asocia, en general (aunque no siempre), a otras malformaciones graves incompatibles con la vida. La *homeocaja duodenal y pancreática 1* es un factor de transcripción del homeodominio clave para el desarrollo pancreático normal, y las mutaciones del gen *PDX1*, localizado en el locus cromosómico 13q12.1, se han asociado a la agenesia pancreática.

Páncreas dividido

El *páncreas dividido* es la alteración pancreática congénita con repercusión clínica más significativa y tiene una incidencia del 3-10% en series de autopsia. Aparece cuando no se produce la fusión de los sistemas ductales del primordio pancreático fetal. En consecuencia, el conducto pancreático principal drena solo una pequeña porción de la cabeza de la glándula, mientras que la mayor parte del páncreas (derivado del primordio pancreático dorsal) lo hace a través del esfínter menor, que tiene una desembocadura estrecha. Como consecuencia de este defecto en el drenaje, los pacientes con páncreas dividido presentan un aumento de la presión intraductal en la mayor parte del páncreas y un aumento del riesgo de sufrir pancreatitis crónica.

Páncreas anular

El *páncreas anular* es una variante relativamente infrecuente de la fusión pancreática; el resultado es un anillo de tejido pancreático que rodea completamente el duodeno. Puede presentarse con signos y síntomas de obstrucción duodenal, como distensión gástrica y vómitos.

Páncreas ectópico

El tejido pancreático situado de forma aberrante o *ectópico* ocurre en cerca del 2% de la población; las localizaciones de preferencia son el estómago y el duodeno, seguidos del yeyuno, del divertículo de Meckel y del íleon. Típicamente, estos restos embriológicos son pequeños (de milímetros a centímetros de diámetro) y se encuentran en la submucosa; están constituidos por ácinos pancreáticos normales con islotes ocasionales. Aunque habitualmente es incidental y asintomático, el páncreas ectópico puede producir dolor por inflamación localizada o —rara vez— sangrado mucoso. Aproximadamente el 2% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (v. capítulo 19) surgen de tejido pancreático ectópico.

Quistes congénitos

Los *quistes congénitos* posiblemente se deban a alteraciones en el desarrollo de los conductos pancreáticos. En la *enfermedad poliquística* aparecen quistes en los riñones, en el páncreas y en el hígado (v. capítulo 13). Los quistes congénitos suelen ser uniloculares y, en cuanto a su tamaño, pueden ser desde microscópicos a tener un diámetro de 5 cm. Están revestidos por un epitelio cúbico o aplanado uniforme y rodeados por una cápsula fibrosa delgada. Estos quistes benignos contienen un líquido seroso claro —que es un punto esencial para distinguirlos de las neoplasias quísticas pancreáticas, que con frecuencia son mucinosas (v. más adelante)—.

PANCREATITIS

La gravedad de los trastornos pancreáticos es variable; pueden consistir desde una enfermedad autolimitada leve hasta un proceso ampliamente destructivo que suponga una amenaza para la vida, por lo que se pueden asociar a alteraciones triviales y temporales o graves y permanentes. En la *pancreatitis aguda*, la función se puede normalizar cuando se elimina la causa responsable de la inflamación. Por el contrario, la *pancreatitis crónica* se define como una destrucción irreversible del parénquima exocrino pancreático.

Pancreatitis aguda

La pancreatitis aguda es un grupo de lesiones reversibles caracterizado por inflamación; la gravedad puede variar desde un edema focal y necrosis grasa hasta una necrosis parenquimatosa difusa con hemorragia grave. La pancreatitis aguda es relativamente frecuente, con una incidencia anual en los países industrializados de 10 a 20 casos por cada 100.000 habitantes. *Aproximadamente, el 80% de los casos son atribuibles a enfermedad de la vía biliar o a alcoholismo (tabla 16-1).* Aproximadamente, el 5% de los pacientes con cálculos biliares desarrollan pancreatitis aguda y los cálculos biliares están implicados en el 35 al 60% de

Tabla 16-1 Factores etiológicos de la pancreatitis aguda

Metabólicos
Alcoholismo*
Hiperlipoproteínemia
Hipercalcemia
Fármacos (p. ej., azatioprina)
Genética
Mutaciones en los genes del tripsinógeno catiónico (<i>PRSSI</i>) y el inhibidor de la tripsina (<i>SPINK1</i>)
Mecánicos
Cálculos biliares*
Traumatismos
Lesión iatrógena
Lesión intraoperatoria
Procedimientos endoscópicos con inyección de contraste
Vasculares
Shock
Ateroembolia
Panarteritis nudosa
Infecciosos
Papera
Virus <i>Coxsackie</i>

*Las causas más frecuentes en EE. UU.

todos los casos. El consumo excesivo de alcohol como causa de pancreatitis aguda varía desde el 65% de los casos en EE. UU. al 5% o menos en el Reino Unido.

Otras causas de pancreatitis aguda son:

- Obstrucción no asociada a cálculos de los conductos pancreáticos (p. ej., secundaria a neoplasias periampulares como el carcinoma pancreático, páncreas dividido, «barro» biliar o parásitos, sobre todo *Ascaris lumbricoides* y *Clonorchis sinensis*)
- Fármacos, como anticonvulsivantes, quimioterapia oncológica, diuréticos de tipo tiacida, estrógenos y más de 85 sustancias de uso en clínica
- Infecciones por paperas o virus Coxsackie
- Trastornos metabólicos, incluidos la hipertrigliceridemia, el hiperparatiroidismo y otros estados de hipercalcemia
- Isquemia debida a trombosis vascular, embolia, vasculitis o shock
- Traumatismo, ya sea por contusión o yatrógeno, durante la cirugía o la endoscopia
- Mutaciones hereditarias en los genes que codifican las enzimas pancreáticas o sus inhibidores (p. ej., *SPINK1*). Por ejemplo, la *pancreatitis hereditaria* es un trastorno autosómico dominante con una penetración del 80% caracterizado por ataques repetidos de pancreatitis grave, que suelen aparecer en la infancia. Se debe a mutaciones del gen *PRSS1*, que codifica el tripsinógeno, la proenzima de la tripsina pancreática. Las mutaciones patógenas alteran el sitio en el cual la tripsina se degrada e inactiva a sí misma, eliminando así un importante mecanismo de retroalimentación negativa. Este defecto determina la hiperactivación no solo de la tripsina sino también de otras muchas enzimas digestivas que necesitan que aquella se degrade para activarse. Como consecuencia de esta actividad proteasa incontrolada, el páncreas muestra tendencia a la autodigestión y a la lesión.

De forma notable, en el 10-20% de los pacientes con pancreatitis aguda no se identifica una causa (*pancreatitis idiopática*), aunque parece existir una evidencia cada vez mayor que sugiere que muchos tienen una base genética subyacente.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones básicas en la pancreatitis aguda son: **1) extravasación microvascular que produce edema; 2) necrosis grasa por las lipasas; 3) una reacción inflamatoria aguda; 4) destrucción proteolítica del parénquima pancreático, y 5) destrucción de los vasos sanguíneos con hemorragia.**

En las formas más leves, entre las alteraciones histológicas se encuentran edema intersticial y áreas focales de necrosis grasa en la sustancia pancreática y la grasa peripancreática (fig. 16-1, A). La necrosis grasa se produce por la destrucción enzimática de los adipocitos; los ácidos grasos liberados se conjugan con el calcio para formar sales insolubles que precipitan *in situ*.

En las formas más graves, como en la **pancreatitis necrosante aguda**, la necrosis del tejido pancreático afecta a los tejidos acinares y ductales, así como a los islotes de Langerhans; el daño vascular produce hemorragia dentro del parénquima pancreático. Macroscópicamente, el páncreas muestra una hemorragia roja-negra entremezclada con focos de necrosis grasa amarilla-blanca (fig. 16-1, B). La necrosis grasa también puede ocurrir en la grasa extrapancreática, incluidos el omento y el mesenterio intestinal, e incluso fuera de la cavidad abdominal (p. ej., en la grasa subcutánea). En la mayoría de los casos, el

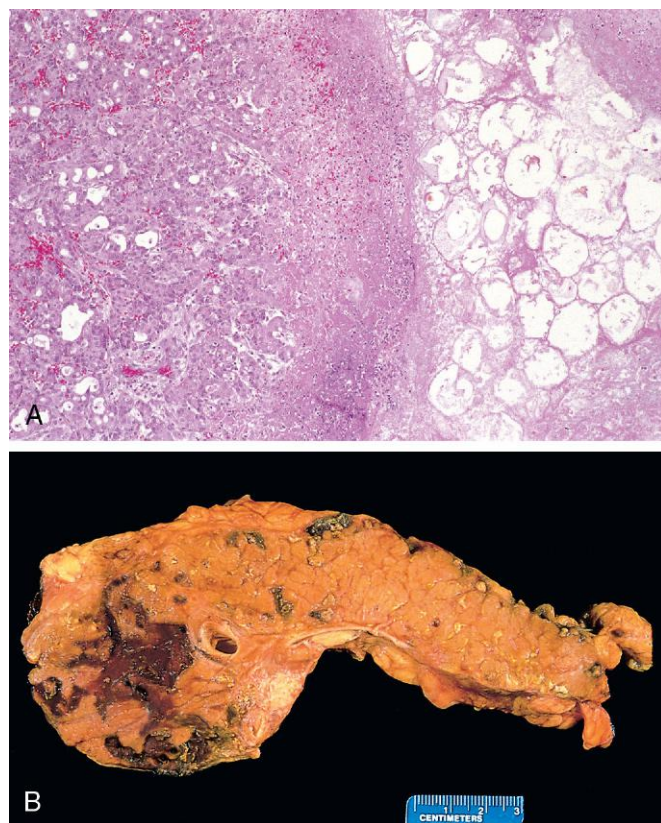


Figura 16-1 Pancreatitis aguda. **A.** El campo microscópico muestra una región de necrosis grasa (derecha) y necrosis parenquimatosa pancreática focal (centro). **B.** Se ha seccionado el páncreas longitudinalmente para mostrar las áreas oscuras de hemorragia en el tejido pancreático y un área focal de necrosis grasa pálida en la grasa peripancreática (arriba a la izquierda).

peritoneo contiene un líquido seroso ligeramente turbio y marrón, con glóbulos de grasa (derivados del tejido adiposo digerido enzimáticamente). En la forma más grave, la **pancreatitis hemorrágica**, la necrosis parenquimatosa extensa se acompaña de hemorragia difusa dentro de la sustancia de la glándula.

PATOGENIA

Los cambios histológicos observados en la pancreatitis aguda sugieren fuertemente la **autodigestión de la sustancia pancreática por enzimas pancreáticas activadas de forma inapropiada**. Recuérdese que las formas cimógenas de las enzimas pancreáticas deben escindirse enzimáticamente para activarse; la tripsina es clave en este proceso, y la **activación de la tripsina es, por tanto, un acontecimiento crítico en el desencadenamiento de la pancreatitis aguda**. Si la tripsina se genera de forma inapropiada desde su proenzima tripsinógeno, puede activar otras proenzimas (p. ej., fosfolipasas y elastasas), que, entonces, podrán participar en el proceso de la auto-digestión. La tripsina también convierte la precalicreína en su forma activada, con lo que activa el sistema cinina y, mediante la activación del factor XII (factor Hageman), también pone en marcha los sistemas de coagulación y complemento (v. capítulo 2). Tres posibles vías pueden incitar la

activación enzimática inicial que puede conducir a la pancreatitis aguda (fig. 16-2):

- **Obstrucción del conducto pancreático.** El impacto de un cálculo o barro biliar, o la compresión extrínseca del sistema ductal por una masa bloquea el flujo ductal, aumenta la presión intraductal y permite la acumulación de un líquido intersticial rico en enzimas. Puesto que la lipasa se secreta en su forma activa, esta puede producir una necrosis grasa local. Los tejidos lesionados, los miofibroblastos periacinarios y los leucocitos liberan, entonces, citocinas proinflamatorias que favorecen la inflamación local y el edema intersticial mediante una extravasación microvascular. El edema comprime aún más el flujo sanguíneo local, con lo que produce insuficiencia vascular y lesión isquémica en las células acinares.
- **Lesión primaria de la célula acinar.** Este mecanismo patógeno entra en juego en la pancreatitis aguda causada por isquemia, virus (p. ej., paperas), fármacos y traumatismo directo del páncreas.
- **Transporte intracelular defectuoso de proenzimas dentro de las células acinares.** En las células acinares normales, las enzimas digestivas destinadas a los gránulos

cimógenos (y, finalmente, a la liberación extracelular) y las enzimas hidrolíticas destinadas a los lisosomas son transportadas por vías distintas después de su síntesis en el retículo endoplásmico. Sin embargo, al menos en algunos modelos animales de lesión metabólica, las proenzimas pancreáticas y las hidrolasas lisosómicas están juntas. Esto produce una activación proenzimática, la rotura lisosómica (acción de fosfolipasas) y la liberación local de enzimas activadas. No está claro hasta qué punto esto desempeña una función en el mecanismo de la pancreatitis en el ser humano.

El consumo de alcohol puede producir pancreatitis por distintos mecanismos. El alcohol incrementa de forma temporal la secreción exocrina pancreática y la contracción del esfínter de Oddi (el músculo responsable de regular el tono de la ampolla de Vater). Asimismo, el alcohol ejerce un efecto tóxico directo sobre las células acinares, incluida la inducción del estrés oxidativo en las células acinares, con la consiguiente lesión de la membrana (v. más adelante). Por último, la ingesta crónica de alcohol determina la secreción de un líquido pancreático rico en proteínas, lo que induce el depósito de tapones de proteínas densos y la obstrucción de los conductos pancreáticos de pequeño calibre.

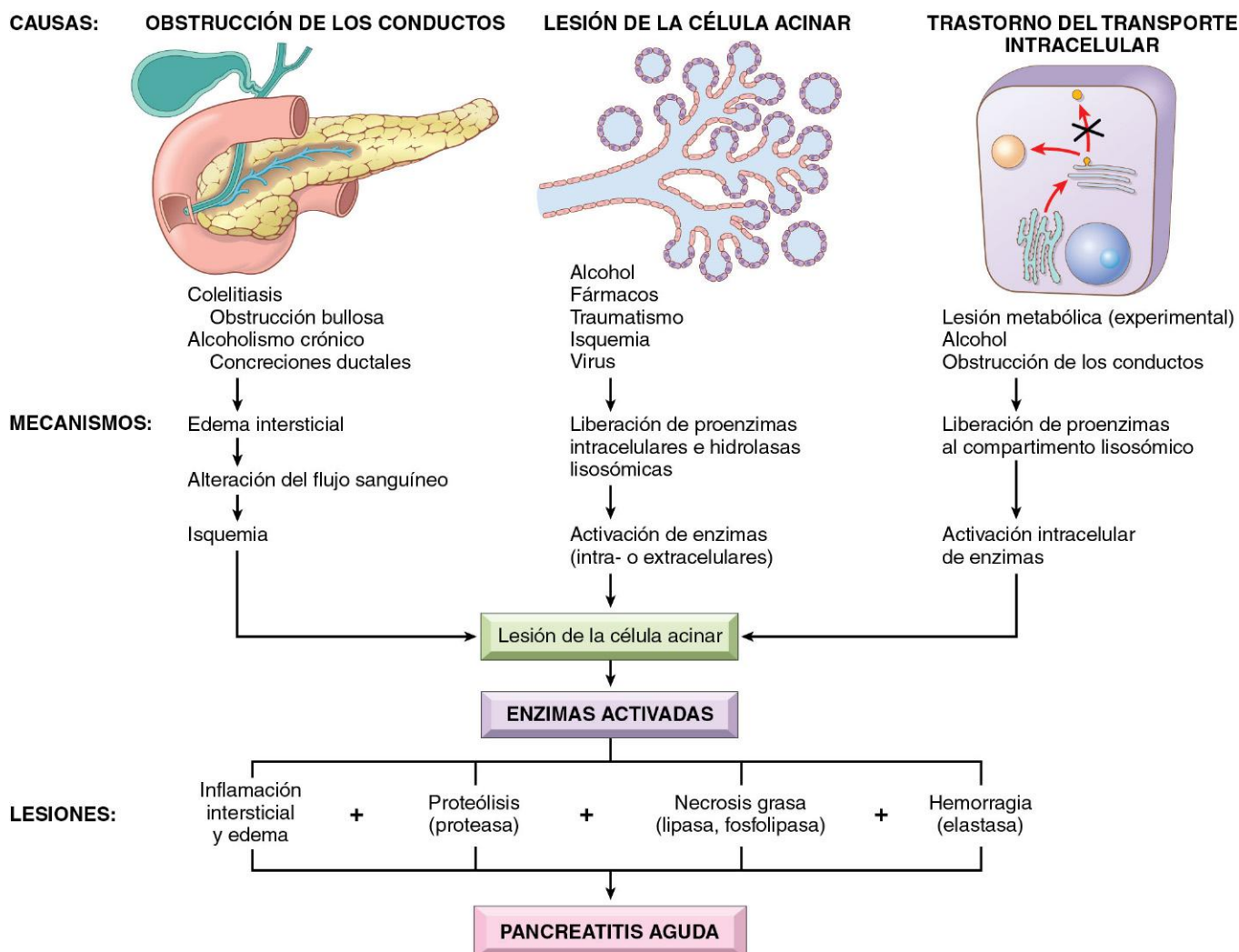


Figura 16-2 Patogenia propuesta de la pancreatitis aguda.

Características clínicas

El *dolor abdominal* es la manifestación principal de la pancreatitis aguda. Su intensidad varía desde leve y molesto, hasta intenso e incapacitante. La sospecha de pancreatitis aguda viene dada por la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de amilasa y lipasa, y por la exclusión de otras causas de dolor abdominal. En el 80% de los casos la pancreatitis aguda es leve y autolimitada, mientras que el 20% restante de los pacientes sufren una enfermedad grave.

La *pancreatitis aguda florida* es considerada una emergencia médica de primera magnitud. Los pacientes afectados suelen presentar de forma abrupta un «abdomen agudo» muy grave, con dolor, defensa abdominal y el dato de mal pronóstico de ausencia de tonos intestinales. Es típico que el dolor sea constante e intenso y con frecuencia se refiere a la parte superior de la espalda; se debe distinguir del dolor de otros orígenes, como la úlcera péptica perforada, el cólico biliar, la colecistitis aguda con rotura y la oclusión de los vasos mesentéricos con infarto intestinal.

Las manifestaciones de una pancreatitis aguda grave se pueden atribuir a la liberación sistémica de enzimas digestivas y a la activación explosiva de la respuesta inflamatoria. La valoración clínica inicial puede mostrar leucocitosis, coagulación intravascular diseminada (v. capítulo 11), síndrome de dificultad respiratoria aguda (por lesión capilar alveolar) (v. capítulo 12) y necrosis grasa difusa. Puede producirse de forma rápida un colapso vascular periférico (shock) como consecuencia del aumento de la permeabilidad microvascular, con la consiguiente hipovolemia, que se complica con una endotoxemia (secundaria a la rotura de las barreras entre la flora digestiva y el torrente circulatorio) y la insuficiencia renal secundaria a una necrosis tubular aguda (v. capítulo 13).

Entre los *hallazgos de laboratorio* se encuentran concentraciones extremadamente elevadas de la amilasa sérica durante las primeras 24 h, seguidas (en las 72-96 h siguientes) de aumentos de las de la lipasa sérica. La hipocalcemia puede producirse por la precipitación del calcio en las áreas extensas de necrosis grasa; si es persistente, es un signo de mal pronóstico. El páncreas engrosado e inflamado puede visualizarse mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM).

El eje del tratamiento de la pancreatitis aguda es la terapia de soporte (p. ej., mantenimiento de la presión sanguínea y alivio del dolor), y el «reposo» del páncreas mediante restricción absoluta de alimentos y líquidos. En el 40-60% de los casos de pancreatitis aguda necrosante, los residuos necróticos habitualmente resultan infectados por gérmenes gramnegativos procedentes del tubo digestivo, lo que complica aún más la evolución clínica. Aunque la mayoría de los individuos con pancreatitis aguda se recuperan finalmente, cerca del 5% fallecen por shock durante la

primera semana de enfermedad; el síndrome de dificultad respiratorio aguda y la insuficiencia renal aguda son complicaciones ominosas. En los pacientes que sobreviven, entre las secuelas se encuentran «abscesos» pancreáticos estériles o infectados o *seudoquistes pancreáticos*.

Sseudoquistes pancreáticos

Una secuela frecuente de la pancreatitis aguda (sobre todo de la alcohólica) es el *seudoquiste pancreático*. Las áreas de licuefacción de tejido pancreático necrótico están rodeadas por un tejido fibroso y crean un espacio quístico que carece de revestimiento epitelial (de ahí el uso del prefijo *seudo-*). El contenido del quiste es rico en enzimas pancreáticas, y la valoración de laboratorio del aspirado del quiste permite establecer el diagnóstico. Los pseudoquistes representan aproximadamente el 75% de todos los quistes pancreáticos. Aunque muchas de estas lesiones se resuelven de forma espontánea, son posibles las infecciones secundarias, y los pseudoquistes de mayor tamaño pueden comprimir estructuras adyacentes o incluso perforarse hacia ellas.

MORFOLOGÍA

Por lo general, los pseudoquistes son solitarios; habitualmente están adheridos a la superficie de la glándula y afectan a tejidos peripancreáticos, como el saco omental inferior o el retroperitoneo entre el estómago y el colon transversal o el hígado (fig. 16-3, A). Su diámetro puede variar de 2 a 30 cm. Puesto que los pseudoquistes se originan mediante la formación de tabiques de áreas de necrosis grasa hemorrágica, típicamente están compuestos por residuos necróticos encapsulados por paredes fibrosas de tejido de granulación con ausencia de revestimiento epitelial (fig. 16-3, B).

Pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica se caracteriza por una inflamación de larga evolución y fibrosis del páncreas con destrucción del páncreas exocrino; en sus estadios terminales, el parénquima endocrino también se pierde. Aunque la pancreatitis crónica puede ser el resultado de crisis recidivantes de pancreatitis aguda, la *principal característica distintiva entre la pancreatitis aguda y la crónica es la alteración irreversible que se produce en esta última*. La prevalencia de la pancreatitis crónica es difícil de determinar, pero probablemente varíe entre el 0,04 y el 5% de la población de EE. UU. Con diferencia, la *causa más frecuente de pancreatitis crónica es el*

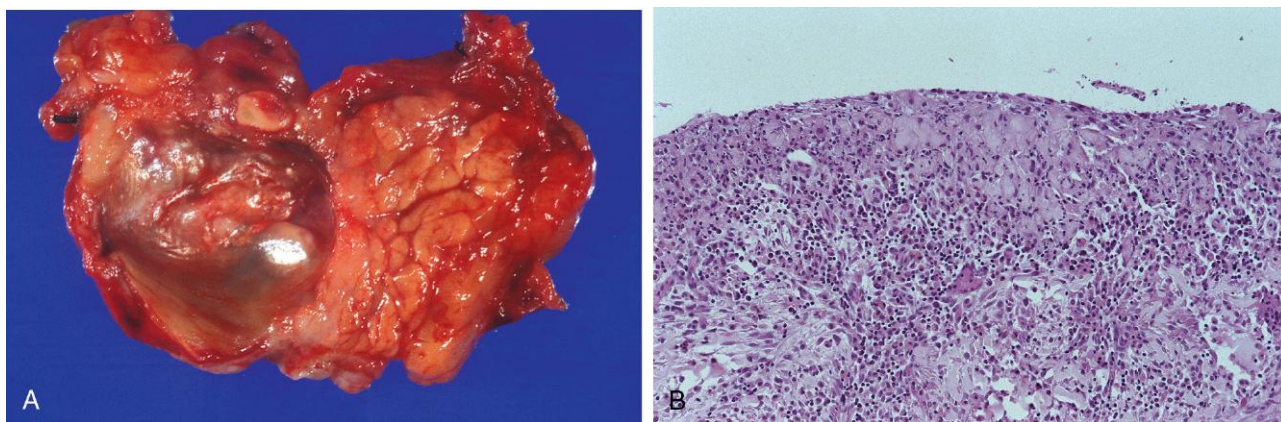


Figura 16-3 Sseudoquiste pancreático. **A.** Corte transversal que muestra un quiste mal definido con una pared necrótica de color marrón. **B.** Histológicamente, el quiste carece de un epitelio de revestimiento verdadero y, en su lugar, está revestido por fibrina y tejido de granulación, con cambios típicos de la inflamación crónica.

consumo prolongado de alcohol; los hombres de mediana edad constituyen el grupo más numeroso. Entre otras causas menos frecuentes de pancreatitis crónica se encuentran las siguientes:

- **Obstrucción** prolongada del conducto pancreático (p. ej., por pseudoquistes, cálculos, neoplasias o páncreas dividido)
- **Pancreatitis tropical**, un trastorno heterogéneo mal caracterizado que aparece en África y Asia; un subgrupo de casos tienen una base genética
- **Pancreatitis hereditaria** debida a mutaciones del gen del tripsinógeno pancreático (*PRRS1*) (v. tabla 16-1) o el gen *SPINK1* que codifica un inhibidor de la tripsina.
- **Pancreatitis crónica asociada a mutaciones de CFTR**. Como se describe detalladamente en el capítulo 6, la fibrosis quística se produce por mutaciones del gen *CFTR*; la proteína CFTR también se expresa por el epitelio ductal, y las mutaciones de *CFTR* reducen la secreción de bicarbonato y aumentan la viscosidad de las secreciones, lo que favorece la formación de tapones de proteínas.

Hasta el 40% de los pacientes con pancreatitis crónica presentan algún factor predisponente reconocible. Sin embargo, e igual que sucede en el caso de la pancreatitis aguda, cada vez más casos de los considerados «idiopáticos» se asocian a mutaciones hereditarias en genes importantes para que la función exocrina pancreática sea normal. Por ejemplo, los estudios genéticos indican que el 25-30% de los pacientes con una pancreatitis «idiopática» albergan mutaciones en la línea germinal del gen *CFTR*, aunque sean distintas de las que se identifican en la clásica fibrosis quística multisistémica (v. capítulo 6).

MORFOLOGÍA

La pancreatitis crónica se caracteriza por **fibrosis parenquimatosa**, un número y tamaño reducido de ácinos, y una **dilatación variable de los conductos pancreáticos**; los islotes de Langerhans están relativamente respetados (fig. 16-4, A). La **pérdida de ácinos** es una característica constante, habitualmente con infiltrado inflamatorio crónico alrededor de los lóbulos y de los conductos. El epitelio ductal puede ser atrófico o hiperplásico, o mostrar metaplasia escamosa, y puede haber concreciones ductales (fig. 16-4, B). El resto de los islotes de Langerhans quedan amalgamados en el tejido esclerótico, y pueden fusionarse y aparecer agrandados; finalmente, también desaparecen. Macroscópicamente, la glándula está dura, a veces con conductos extremadamente dilatados y concreciones calcificadas visibles.

La pancreatitis autoinmunitaria (PAI) es una forma distinta de pancreatitis crónica caracterizada por uno de los dos posibles patrones morfológicos: 1) llamativa infiltración del páncreas por células linfoplasmocitoides, muchas de las cuales son positivas para inmunoglobulina (Ig) G4 y que se asocia a una fibrosis «ondulada» y venulitis (**pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica**), o 2) un infiltrado mixto centrado en los conductos y constituido por linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas, que, con frecuencia, provoca el borramiento del epitelio ductal (**pancreatitis céntrica ductal idiopática**). La PAI asociada a IgG4 es una enfermedad multisistémica y puede ser una de las manifestaciones de la enfermedad fibrosante asociada a IgG4 (v. capítulo 4). Es importante reconocer ambos tipos de PAI, porque pueden confundirse con un carcinoma de páncreas y pueden ser tratadas con esteroides con buena respuesta.

PATOGENIA

Aunque la patogenia de la pancreatitis crónica no está bien definida, se han propuesto diversas hipótesis:

- **Obstrucción ductal por concreciones.** Muchos de los agentes productores de pancreatitis crónica (p. ej., alcohol) aumentan la concentración de proteínas en las secreciones pancreáticas, y estas pueden formar tapones ductales.
- **Tóxico-metabólicas.** Las toxinas, incluidos el alcohol y sus metabolitos, pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células acinares que conlleva la acumulación de lípidos, la pérdida de células acinares y, por último, fibrosis parenquimatosa.
- **Estrés oxidativo.** El estrés oxidativo inducido por el alcohol puede generar radicales libres en las células acinares, con la consiguiente lesión en la membrana (v. capítulo 1) y la posterior expresión de las sustancias similares a quimiocinas interleucina 8 (IL-8), que reclutan a las células inflamatorias mononucleares. El estrés oxidativo potencia también la fusión de los lisosomas y los gránulos de zimógeno, con la consiguiente necrosis de células acinares, inflamación y fibrosis.

A diferencia de lo que sucede en la pancreatitis aguda, en la crónica se secretan diversas citocinas profibrogénicas, como el factor transformador del crecimiento β (TGF- β), el factor de crecimiento del tejido conjuntivo o el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estas citocinas inducen la activación y la proliferación de los miofibroblastos periacinares («células estrelladas pancreáticas»), que depositan colágeno y que son clave en la patogenia de la fibrosis.

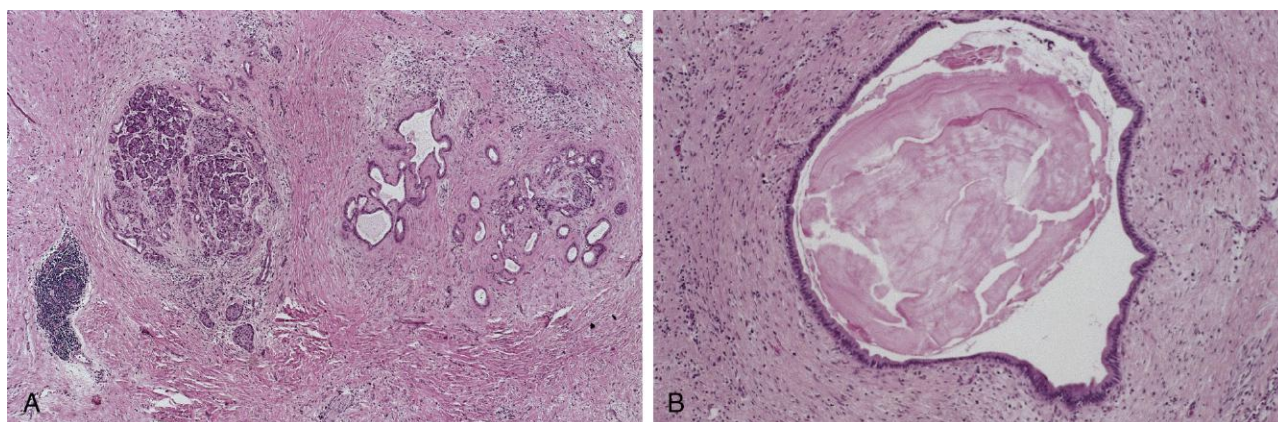


Figura 16-4 Pancreatitis crónica. **A.** La fibrosis extensa y la atrofia solo han dejado islotes residuales (izquierda) y conductos (derecha), con un salpicado de células inflamatorias crónicas y tejido acinar. **B.** En una imagen a mayor aumento se distinguen los conductos dilatados con concreciones eosinófilas densas en un paciente con pancreatitis crónica alcohólica.

Características clínicas

La pancreatitis crónica puede presentarse de distintas maneras. Puede anunciarse con episodios repetidos de ictericia o indigestión, dolor abdominal persistente o de repetición y dolor en la espalda, o pasar completamente inadvertida hasta que se desarrollan una insuficiencia pancreática y diabetes mellitus (esta última debida a destrucción de islotes). Los ataques pueden estar precipitados por el consumo excesivo de alcohol, comidas abundantes (aumentan las demandas de secreciones pancreáticas), opioides u otros fármacos que pueden alterar el tono muscular del esfínter de Oddi.

Para establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica, se debe tener un alto grado de sospecha clínica. Durante un ataque de dolor abdominal se pueden encontrar febrícula y modestos aumentos de las concentraciones de amilasa sérica. Sin embargo, en la enfermedad terminal, la destrucción acinar puede ser tan evolucionada que no se produzca el aumento de las enzimas. La obstrucción inducida por cálculos biliares puede presentarse como ictericia o incrementos de las concentraciones séricas de la fosfatasa alcalina. Un hallazgo muy útil es la visualización de calcificaciones en el páncreas mediante TC o ecografía. La pérdida de peso y el edema con hipoalbuminemia por la malabsorción causada por la insuficiencia exocrina pancreática también pueden ser sugestivos de la enfermedad.

Aunque la pancreatitis crónica habitualmente no constituye una amenaza para la vida de forma aguda, el pronóstico a largo plazo en los individuos con pancreatitis crónica es malo, con una tasa de mortalidad del 50% en 20-25 años. Pueden aparecer *insuficiencia exocrina pancreática grave* y malabsorción crónica, al igual que *diabetes mellitus*. En otros pacientes, el cuadro puede estar dominado por un *dolor crónico intenso*. Los *seudoquistes pancreáticos* (descritos antes) se desarrollan en cerca del 10% de los pacientes. Los individuos con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo del 40% a lo largo de la vida de desarrollar cáncer pancreático. No está claro el grado en que otras formas de pancreatitis crónica contribuyen al desarrollo del cáncer.

RESUMEN

Pancreatitis

- La *pancreatitis aguda* se caracteriza por inflamación y lesión parenquimatosa reversible con lesiones que varían desde un edema focal y necrosis grasa a necrosis parenquimatosa extensa y hemorragia; las manifestaciones clínicas van desde un dolor abdominal leve a un colapso vascular rápidamente mortal.
- La *pancreatitis crónica* se caracteriza por lesión parenquimatosa irreversible y formación de cicatrices; entre las manifestaciones clínicas se encuentran malabsorción crónica (debida a insuficiencia exocrina pancreática) y diabetes mellitus (causada por la pérdida de islotes).
- Ambas entidades comparten mecanismos patógenos similares y, de hecho, la pancreatitis aguda de repetición puede llevar a una pancreatitis crónica. La *obstrucción ductal* y el *consumo prolongado de alcohol* son las causas más frecuentes de ambas formas. La activación inapropiada de las enzimas digestivas pancreáticas (debida a mutaciones en genes que codifican el tripsinógeno o los inhibidores de la tripsina) y la lesión acinar primaria (producida por toxinas, infecciones, isquemia o traumatismo) también causan pancreatitis.

NEOPLASIAS PANCREÁTICAS

Las neoplasias exocrinas pancreáticas pueden ser quísticas o sólidas; algunas son benignas, mientras que otras se encuentran entre las más letales de todas las neoplasias malignas.

Neoplasias quísticas

Cerca del 5-15% de todos los quistes pancreáticos son neoplásicos; estos constituyen menos del 5% de todas las neoplasias pancreáticas. Algunos de ellos son benignos (p. ej., cistoadenoma seroso); otros, como las neoplasias quísticas mucinosas, pueden ser benignos o malignos.

Cistoadenomas serosos

Los *cistoadenomas serosos* representan cerca de una cuarta parte de todas las neoplasias quísticas pancreáticas. Están compuestos de células cúbicas ricas en glucógeno que rodean pequeños quistes que contienen un líquido claro de color pajizo (fig. 16-5). Típicamente, los tumores se presentan en la séptima década de la vida con síntomas inespecíficos, como dolor abdominal; el cociente mujer-hombre es de 2:1. Estos tumores son casi uniformemente benignos, y la resección quirúrgica es curativa en la inmensa mayoría de los pacientes. La mayor parte de los cistoadenomas serosos tienen mutaciones somáticas en el gen supresor de tumores de von Hippel Lindau (*VHL*), cuyo producto se une al factor 1 inducible por la hipoxia α (*HIF-1 α*) y permite su degradación (v. capítulo 5).

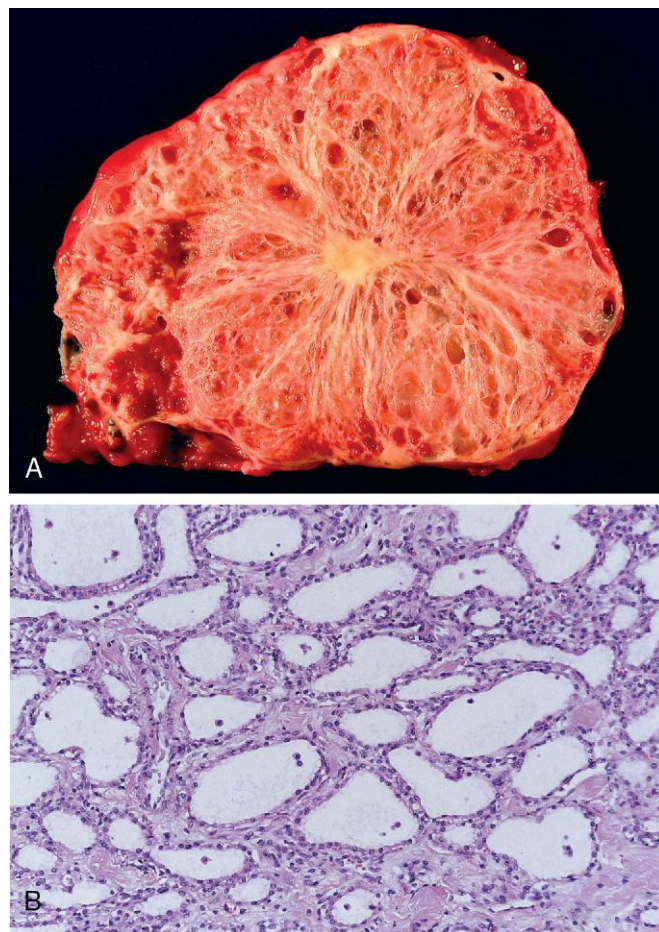


Figura 16-5 Cistoadenoma seroso. **A.** Corte transversal de un cistoadenoma seroso. Solo queda respetado un borde delgado de parénquima pancreático normal. Los quistes son relativamente pequeños y contienen un líquido claro de color pajizo. **B.** Los quistes están revestidos por epitelio cúbico sin atipia.

Neoplasias quísticas mucinosas

Casi el 95% de las neoplasias quísticas mucinosas afectan a mujeres y se suelen localizar en el cuerpo o la cola del páncreas, cursando como una masa indolora de crecimiento lento. Los espacios quísticos se llenan de una mucina densa y tenaz, y los quistes son revestidos por un epitelio cilíndrico mucinoso con un estroma celular denso asociado, que recuerda al ovárico (fig. 16-6). En función del grado de atipia citológica y arquitectural del epitelio de revestimiento, los tumores quísticos mucinosos no invasivos se pueden dividir en displasia de *bajo*, *moderado* o *alto* grado. Hasta un tercio de los quistes se pueden asociar a un adenocarcinoma infiltrante. La pancreatectomía distal consigue la curación en los quistes no invasivos, incluso en los que tienen una displasia grave.

Neoplasias mucinosas papilares intraductales

Las neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI) son neoplasias intraductales secretoras de moco. A diferencia de las neoplasias quísticas mucinosas, las NMPI aparecen con más frecuencia en los hombres que en las mujeres y suelen afectar a la cabeza del páncreas. La NMPI se origina en los conductos pancreáticos principales o en una de las ramas principales y no presentan el estroma celular propio de las neoplasias quísticas mucinosas (fig. 16-7). Igual que sucede

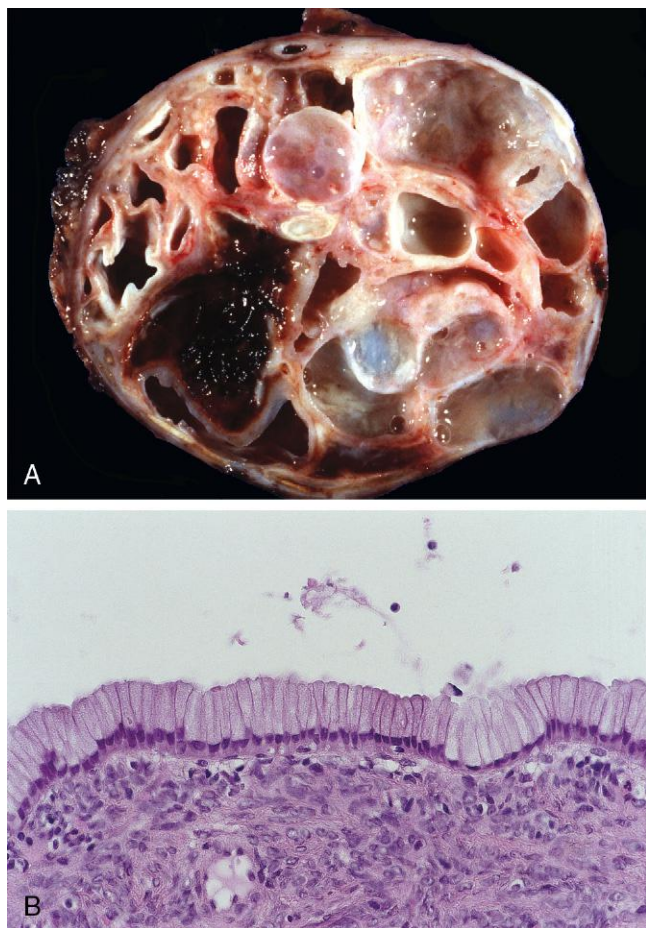


Figura 16-6 Neoplasia quística mucinosa. **A.** Corte transversal de un quiste mucinoso multiloculado en la cola del páncreas. Los quistes son grandes y están ocupados por mucina densa. **B.** Los quistes están revestidos por epitelio cilíndrico mucinoso, que se acompaña de un estroma densamente celular similar al ovárico.

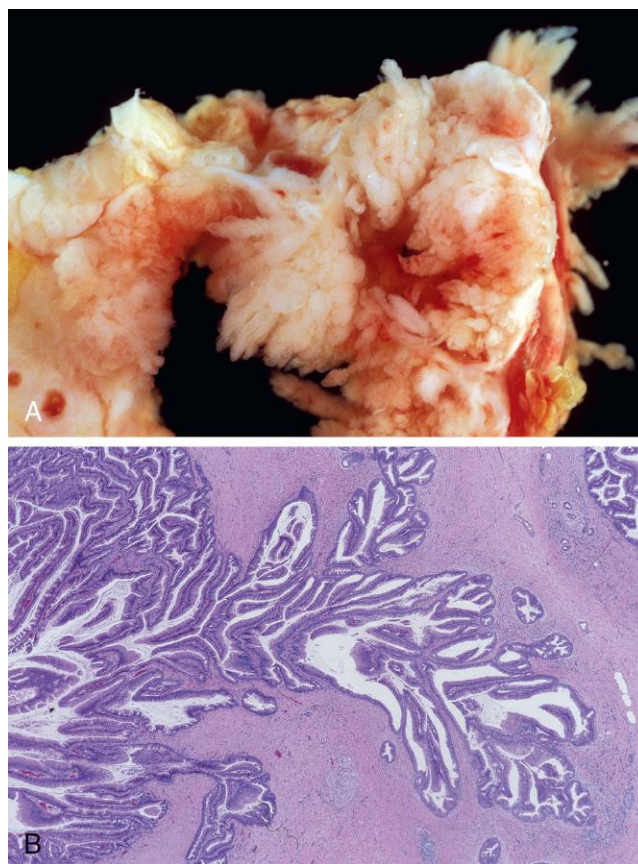


Figura 16-7 Neoplasia mucinosa papilar intraductal. **A.** Corte transversal de la cabeza del páncreas que muestra una neoplasia papilar prominente que distiende el conducto pancreático principal. **B.** La neoplasia mucinosa papilar afecta al conducto pancreático principal (izquierda), y se extiende hacia los conductos de menor tamaño y los conductillos (derecha).

en las neoplasias quísticas mucinosas, el epitelio de las NMPI no invasivas presenta grados variables de displasia y un subgrupo de lesiones se asocia a un componente de adenocarcinoma infiltrante. Cabe destacar que hasta dos terceras partes de las NMPI presentan mutaciones oncogénas de GNAS en el cromosoma 20q13, que codifica la subunidad α de una proteína G estimuladora, G_s (v. capítulo 19). La activación constitutiva de esta proteína G activa una cascada intracelular que induce la proliferación celular.

Carcinoma pancreático

El adenocarcinoma ductal infiltrante de páncreas (más comúnmente conocido como «cáncer de páncreas») es la cuarta causa de muerte por cáncer en EE. UU., después del cáncer de pulmón, colon y mama. Aunque es bastante menos frecuente que los otros tres tipos de carcinoma, el pancreático está cerca de encontrarse entre los tumores más mortales que encabezan la lista de carcinomas, dado que se asocia a una de las tasas de mortalidad más elevadas. Más de 44.000 norteamericanos recibieron el diagnóstico de cáncer de páncreas en 2010 y casi todos morirán por esta causa; la supervivencia a los 5 años es deprimente —inferior al 5%—. Desgraciadamente, Ralph Steinman, premiado con el Nobel de Fisiología o Medicina en 2011, falleció como consecuencia de este tumor 3 días antes de que le fuera anunciado que recibiría este galardón.

PATOGENIA

Igual que todos los cánceres, el cáncer de páncreas surge como consecuencia de una serie de mutaciones hereditarias y adquiridas en los genes asociados al cáncer. En un patrón similar al descrito en la progresión escalonada del cáncer de colon (v. capítulo 5), se describe una acumulación progresiva de cambios genéticos en el epitelio pancreático durante su transformación desde un epitelio no neoplásico a una lesión precursora no infiltrante y a un carcinoma infiltrante (fig. 16-8). Aunque tanto las NMPI como las neoplasias quísticas mucinosas pueden evolucionar a adenocarcinoma infiltrante y son consideradas precursores evidentes del cáncer (como ya se ha indicado), la lesión precursora más frecuente del carcinoma pancreático se origina en los conductos pequeños y en los conductillos, y se llama **neoplasia intraepitelial pancreática (PanIN, del inglés *pancreatic intraepithelial neoplasias*)**. Entre las pruebas que lo relacionan como precursor de la PanIN y del tumor maligno franco se encuentran que, con frecuencia, se identifican lesiones de este tipo microscópicas en zonas adyacentes a tumores infiltrantes y que ambas comparten una serie de alteraciones genéticas. Además, las células epiteliales de la PanIN tienen un acortamiento muy llamativo de los telómeros, lo que parece predisponer a estas lesiones a acumular otras anomalías cromosómicas mientras se convierten en carcinomas infiltrantes.

La reciente secuenciación del genoma del carcinoma pancreático ha confirmado que cuatro genes son los que con más frecuencia resultan afectados por las mutaciones somáticas en esta neoplasia: *KRAS*, *CDKN2A/p16*, *SMAD4* y *TP53*:

- *KRAS* es el oncogén que con más frecuencia se altera en el cáncer pancreático. Se activa por una mutación puntual en el 80-90% de los casos. Estas mutaciones alteran la actividad de la guanosina trifosfatasa (GTPasa) intrínseca de la proteína Kras, lo que determina su activación constitutiva. A su vez, Kras activa una serie de vías de transmisión de señales intracelulares («efectoras de Kras»), que inducen la carcinogénesis (v. capítulo 5).
- El gen *p16* (*CDKN2A*) es el gen supresor de tumores más frecuentemente inactivado en el cáncer pancreático, y está suprimido en el 95% de los casos. La proteína p16 tiene una función crítica en el control del ciclo celular; su inactivación elimina un punto de control importante.

- El gen supresor de tumores *SMAD4* está inactivado en el 55% de los cánceres pancreáticos y solo rara vez en otros tumores; codifica una proteína que desempeña una importante función en la transducción de señales en la vía del receptor del TGF- β .
- El gen supresor de tumores *TP53* se inactiva en el 50-70% de los carcinomas pancreáticos. Su producto, la proteína p53, actúa reforzando los puntos de control del ciclo celular, así como induciendo la apoptosis o senescencia (v. capítulo 5).
- Las mutaciones de *VHL* o *GNAS*, encontradas en los quistes pancreáticos descritos antes, no se han observado en el adenocarcinoma ductal y justifican la amplia diferencia entre la histopatología y la evolución natural de estos dos procesos.

Se desconoce la causa de los cambios moleculares. El carcinoma pancreático afecta, principalmente, a los ancianos, y el 80% de los casos aparecen entre los 60 y los 80 años de edad. La influencia medioambiental más potente es el **tabaquismo**, que duplica el riesgo. La pancreatitis crónica y la diabetes mellitus se han asociado también a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, pero resulta difícil determinar si la pancreatitis crónica es la causa del cáncer o un efecto de esta enfermedad, dado que un carcinoma pancreático pequeño puede bloquear el conducto pancreático y ocasionar una pancreatitis crónica. Por otro lado, y como se ha comentado en el capítulo 5, actualmente se considera que la inflamación crónica facilita la malignidad. Tampoco está clara la posible relación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas, dado que la primera puede desarrollarse como consecuencia de este tipo de tumores y, de hecho, una diabetes de reciente aparición en un anciano puede ser el primer signo de este tumor maligno. Se ha descrito agregación familiar del cáncer de páncreas y, actualmente, se reconoce que un número creciente de defectos genéticos hereditarios aumentan el riesgo de sufrir este tumor. Por ejemplo, las mutaciones en la línea germinal del gen del cáncer de mama/ovario familiar *BRCA2* se observan en el 10% de los casos originados en pacientes judíos de origen askenazí.

MORFOLOGÍA

Aproximadamente, el 60% de los cánceres pancreáticos surgen de la cabeza de la glándula, el 15%, del cuerpo, y el 5%, de la cola; en el 20% de los pacientes, la neoplasia afecta de forma

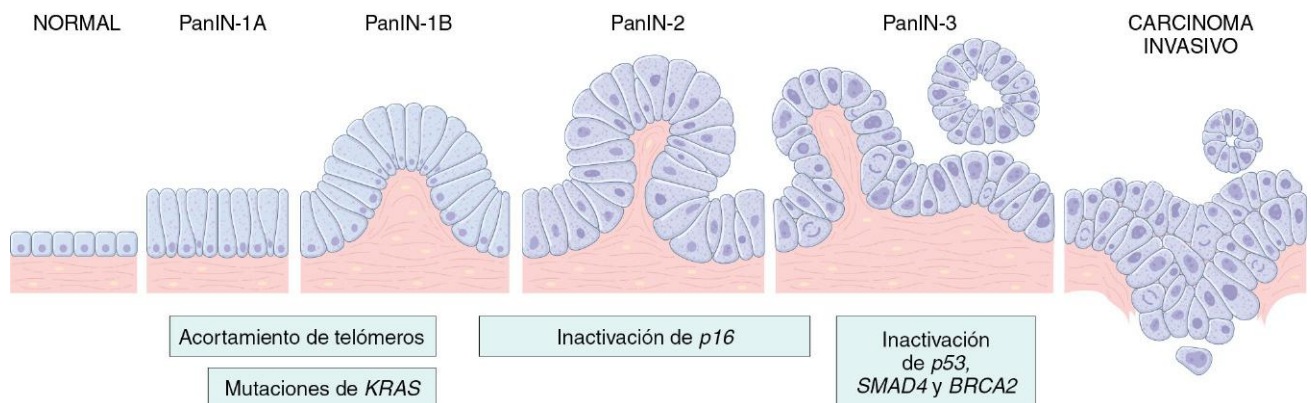


Figura 16-8 Modelo del desarrollo del cáncer pancreático. Se postula que el acortamiento de los telómeros y las mutaciones del oncogén *KRAS* ocurren en estadios precoces; la inactivación del gen supresor de tumores *p16*, en estadios intermedios, y la inactivación de los genes supresores tumorales *TP53*, *SMAD4* y *BRCA2*, en estadios tardíos. Es importante destacar que, mientras que hay una secuencia temporal de cambios, la acumulación de múltiples mutaciones es más importante que la ocurrencia de una secuencia específica. PanIN, neoplasia intraepitelial pancreática. Los números que acompañan a los nombres de la parte superior aluden a los estadios en el desarrollo de la PanIN.

(Modificado de Maitra A, Hruban RH: *Pancreatic cancer. Annu Rev Pathol Mech Dis* 3:157, 2008.)

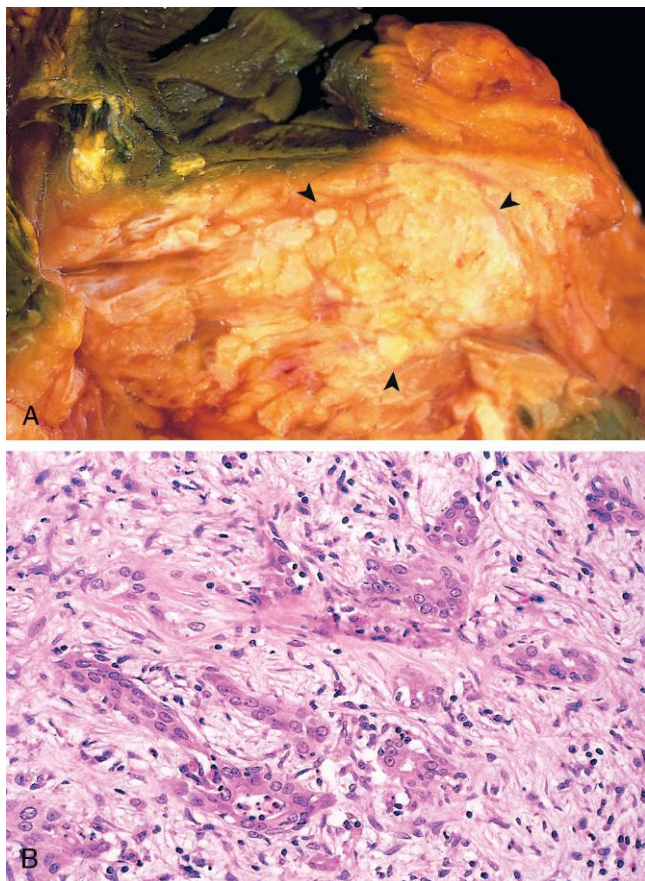


Figura 16-9 Carcinoma pancreático. **A.** Corte transversal de la cabeza del páncreas y del conducto biliar común del paciente en el que se aprecian una masa mal definida en el tejido pancreático (*puntas de flecha*) y la coloración verde del conducto por la obstrucción total del flujo biliar. **B.** Glándulas mal formadas presentes en un estroma fibrótico denso (desmoplásico) dentro del tejido pancreático.

difusa a todo el órgano. Los carcinomas pancreáticos suelen ser masas mal definidas, duras, estrelladas y de color gris-blanco (fig. 16-9, A).

La inmensa mayoría de los carcinomas son **adenocarcinomas ductales** y, en cierto grado, se parecen al epitelio ductal normal, con formación de glándulas y secreción de mucinas. Dos hallazgos son característicos del cáncer pancreático: es extremadamente invasivo (incluso los cánceres pancreáticos invasivos «precoces» invaden los tejidos peripancreáticos de forma extensa) y desencadena una reacción intensa no neoplásica del huésped compuesta por fibroblastos, linfocitos y matriz extracelular (**respuesta desmoplásica**).

La mayoría de los carcinomas de la cabeza del páncreas obstruyen el colédoco distal en su trayecto a través de la cabeza del páncreas. En el 50% de tales casos, hay una distensión marcada del árbol biliar y, típicamente, los pacientes presentan ictericia. Por el contrario, **los carcinomas en el cuerpo y la cola del páncreas no afectan a las vías biliares y, por tanto, permanecen silentes durante algún tiempo. Pueden ser bastante grandes y estar muy diseminados en el momento en que se descubren.** Los carcinomas pancreáticos a menudo se extienden a través del espacio retroperitoneal, atrapando nervios adyacentes (es decir, produciendo dolor) y, ocasionalmente, invadiendo el bazo,

las glándulas adrenales, la columna vertebral, el colón transversal y el estómago. Los ganglios linfáticos peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, omentales y portohepáticos frecuentemente están afectados, y el hígado a menudo está agrandado por depósitos metastásicos. Las metástasis a distancia ocurren, principalmente, en los pulmones y los huesos.

Microscópicamente, el carcinoma pancreático habitualmente es un adenocarcinoma de moderada a escasamente diferenciado que forma estructuras tubulares abortivas o grupos celulares y muestra un patrón de crecimiento infiltrante agresivo (fig. 16-9, B). La fibrosis estromal densa acompaña la invasión tumoral, y hay una tendencia a la invasión perineural dentro y fuera del órgano. La invasión linfática también se observa con frecuencia.

Otras variantes menos frecuentes de carcinoma pancreático son los **carcinomas adenoescamosos** con diferenciación escamosa focal, además de la glandular, y los **carcinomas indiferenciados con células gigantes de tipo osteoclasto**, que son de estirpe monocítica y se mezclan con la neoplasia.

Características clínicas

Típicamente, los carcinomas pancreáticos permanecen silentes hasta que, en su extensión, llegan a alguna estructura. Por lo general, el dolor es el primer síntoma, pero en ese momento estos cánceres son irreversibles. La **ictericia obstructiva** puede asociarse a carcinoma de la cabeza del páncreas, pero rara vez es llamativa lo suficientemente pronto. La pérdida de peso, la anorexia y el malestar generalizado, así como la debilidad, son signos de enfermedad avanzada. La **tromboflebitis migratoria** (*síndrome de Trousseau*) ocurre en cerca del 10% de los pacientes y se atribuye a la elaboración de factores de agregación plaquetaria y procoagulantes por parte del tumor o por sus productos necróticos (v. capítulo 3).

El curso clínico del carcinoma pancreático es una progresión rápida y muy breve. Menos del 20% de los cánceres de páncreas son resecables cuando se diagnostican. Desde hace tiempo se reconoce que es imprescindible identificar biomarcadores capaces de detectar los cánceres de páncreas precoces y potencialmente curables. Aunque las concentraciones séricas de muchas enzimas y antígenos (como el antígeno carcinoembrionario y CA19-9) estén elevadas, estos marcadores no son específicos ni sensibles como para emplearlos en el cribado selectivo. Varias técnicas de imagen, como la ecografía endoscópica y la TC de alta resolución, resultan útiles para el estudio de los casos con sospecha de cáncer, pero no para el cribado selectivo.

RESUMEN

Neoplasias pancreáticas

- El cáncer de páncreas posiblemente se origine en lesiones precursoras no invasivas (con más frecuencia PanIN), que aparecen como consecuencia de la acumulación progresiva de mutaciones características en oncogenes (p. ej., *KRAS*) y genes supresores de tumores (p. ej., *CDKN2A/p16*, *TP53* y *SMAD4*).
- Es típico que estas neoplasias sean adenocarcinomas ductales con una intensa respuesta desmoplásica.
- La mayor parte de los cánceres de páncreas se diagnostican en estadios avanzados, lo que explica su elevada mortalidad.
- La ictericia obstructiva es una característica de los carcinomas de la cabeza del páncreas; muchos pacientes presentan dolor debilitante.

BIBLIOGRAFÍA

- Chen JM, Ferec C: Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 10:63, 2009. [Amplia revisión de los aspectos científicos básicos de la pancreatitis crónica, incluidas sus causas genéticas.]
- DiMagno MJ, DiMagno EP: Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 25:454, 2009. [Revisión con orientación clínica de la evolución natural y del tratamiento de la pancreatitis crónica.]
- Hidalgo M: Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 362:1605, 2010. [Destacada actualización con orientación clínica referida al cáncer pancreático, incluidas las dianas moleculares de reciente desarrollo utilizadas en su tratamiento.]
- Matthaei H, et al: Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 8:141, 2011. [Extensa revisión sobre los quistes pancreáticos y su relevancia clínica.]
- Sand J, Nordback I: Acute pancreatitis: risk of recurrence and late consequences of the disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6:470, 2009. [Destacada revisión de las complicaciones tardías de la pancreatitis aguda, como el pseudoquiste, y de la progresión a insuficiencia pancreática crónica.]
- Sugumar A, Chari ST: Autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 26:1368, 2011. [Excelente actualización de la información sobre esta forma de pancreatitis crónica de reciente aparición, que incluye un análisis de sus principales subtipos.]
- Vincent A, Herman J, Schulick R, et al: Pancreatic cancer. *Lancet* 378:607, 2011. [Revisión clínica y anatomopatológica de los más recientes avances en el campo del cáncer de páncreas.]
- Yadav D, Whitcomb DC: The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:131, 2010. [Excelente revisión de la patogenia de la pancreatitis en un contexto de exposición al alcohol y a la nicotina, que incluye un análisis de la contribución de la propensión genética a la misma.]

Página deliberadamente en blanco

Aparato genital masculino y vía urinaria baja

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Pene 657	Próstata 663	Sífilis 671
Malformaciones 657	Prostatitis 664	Gonorrea 674
Lesiones inflamatorias 657	Hiperplasia benigna prostática (hiperplasia nodular) 664	Uretritis y cervicitis no gonocócicas 676
Neoplasias malignas 657	Carcinoma de próstata 665	Linfogranuloma venéreo 676
Escroto, testículos y epidídimo 658	Uréter, vejiga y uretra 668	Chancroide (chancro blando) 677
Criptorquidia y atrofia testicular 658	Uréter 668	Granuloma inguinal 677
Lesiones inflamatorias 659	Vejiga urinaria 668	Tricomoniasis 678
Trastornos vasculares 659	Enfermedades de transmisión sexual 671	Herpes simple genital 678
Neoplasias malignas testiculares 659		Infección por el virus del papiloma humano 678

PENE

Malformaciones

Las malformaciones más frecuentes del pene corresponden a unas anomalías en la localización del orificio uretral distal, que se conocen como *hipospadias* y *epispadias*. En el *hipospadias*, la más frecuente de ambas afecciones, la apertura anómala de la uretra se localiza en la cara ventral en el pene en cualquier posición a lo largo del cuerpo. Este orificio uretral anómalo a veces presenta constricciones, lo que provoca la obstrucción del aparato urogenital y aumenta el riesgo de que se produzcan infecciones urinarias. La anomalía se presenta en 1 de cada 300 niños del sexo masculino nacidos vivos y se puede asociar a otras anomalías congénitas, como la hernia inguinal y la criptorquidia. En el *epispadias*, el orificio uretral anómalo se localiza en la cara dorsal del pene.

Lesiones inflamatorias

La *balanitis* y la *balanopostitis* consisten en la inflamación local del glande del pene y del prepucio que lo reviste, respectivamente. Entre los agentes más frecuentes destacan *Candida albicans*, una bacteria anaerobia, *Gardnerella* y algunas bacterias piógenas. La mayoría de los casos se deben a una higiene local deficiente en hombres no circuncidados, en los que se produce la acumulación de células epiteliales descamadas, sudor y detritus, formando lo que se conoce como *esmegma*, que actúa como irritante local. La *fimosis* representa una situación en la que el prepucio no puede retraerse con facilidad sobre el glande del pene. Aunque la fimosis puede presentarse como una anomalía congénita, la mayoría de los casos son adquiridos por la cicatrización del prepucio secundaria a episodios previos de balanopostitis.

Neoplasias malignas

Más del 95% de las neoplasias malignas del pene se originan en el epitelio escamoso. En EE. UU., los carcinomas epidermoides del pene son relativamente infrecuentes, representando aproximadamente el 0,4% de todos los cánceres en los hombres. Por el contrario, las tasas de carcinoma de pene son mucho más elevadas en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos se presentan en hombres no circuncidados mayores de 40 años. Hay varios factores implicados en la patogenia del carcinoma epidermoide de pene, como una higiene deficiente (con la consiguiente exposición a los posibles carcinógenos contenidos en el esmegma), el tabaquismo y la infección por virus del papiloma humano (VPH), en particular de los tipos 16 y 18.

El *carcinoma epidermoide in situ* de pene (*enfermedad de Bowen*) se presenta en hombres ancianos no circuncidados y aparece macroscópicamente como una placa solitaria en el cuerpo del pene. El examen histológico muestra células malignas por su morfología distribuidas en la epidermis, sin invasión del estroma subyacente (fig. 17-1). Evoluciona a un carcinoma epidermoide infiltrante en aproximadamente el 10% de los pacientes.

El *carcinoma epidermoide infiltrante* de pene aparece como una lesión papular, gris y costrosa, más frecuente en el glande del pene o el prepucio. En muchos casos, la infiltración del tejido conjuntivo subyacente produce una lesión ulcerada, indurada con bordes irregulares (fig. 17-2). En el examen histológico se aprecia un carcinoma epidermoide queratinizante típico. El pronóstico está relacionado con el estadio del tumor. En las lesiones localizadas, la supervivencia a 5 años es del 66%, mientras que las metástasis en las adenopatías inguinales comportan una tasa de supervivencia sombría a 5 años, del 27%. El *carcinoma verrugoso* es una variante del carcinoma epidermoide que se caracteriza por la arquitectura papilar, la práctica ausencia

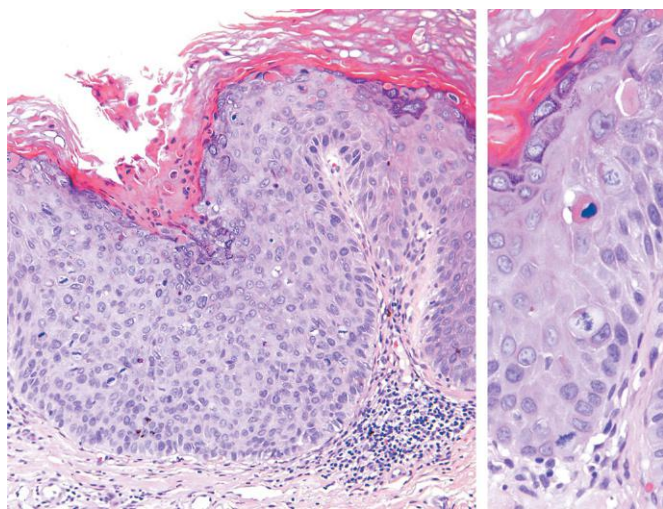


Figura 17-1 Carcinoma *in situ* (enfermedad de Bowen) del pene. El epitelio situado por encima de la membrana basal intacta muestra retraso de la maduración y desorganización (izquierda). A mayor aumento (derecha) se ven varias figuras mitóticas, algunas por encima de la capa basal, una célula disqueratótica y pleomorfismo nuclear.

de atipia citológica y con bordes redondeados compresivos. Los carcinomas verrugosos son localmente invasivos, pero no metastatizan.

RESUMEN

Lesiones del pene

- El carcinoma epidermoide y sus lesiones precursoras son las lesiones más importantes en el pene. Muchos se asocian a infección por el VPH.
- El carcinoma epidermoide se produce en el glande o en el cuerpo del pene en forma de lesión infiltrante ulcerada que puede extenderse hacia los ganglios inguinales y, con menor frecuencia, a distancia. La mayoría de los casos se presenta en hombres no circuncidados.
- Otros trastornos importantes del pene son las anomalías congénitas que afectan a la posición de la uretra (epispadias e hipospadias) y los trastornos inflamatorios (balanitis y fimosis).

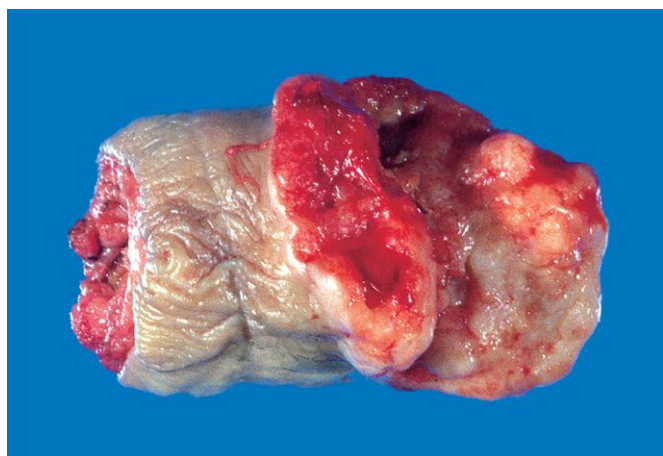


Figura 17-2 Carcinoma de pene. El glande del pene está deformado por una masa infiltrante ulcerada.

ESCROTO, TESTÍCULOS Y EPIDÍDIMO

La piel del escroto puede estar afectada por varios procesos inflamatorios, como infecciones micóticas locales y dermatosis sistémicas. Las neoplasias malignas del saco escrotal son excepcionales. Entre ellas, el *carcinoma epidermoide*, la más frecuente, tiene interés histórico, ya que se trata del primer proceso maligno que afectaba al hombre que se pudo asociar a las influencias del entorno, un hecho que data de la observación de sir Percival Pott sobre la elevada incidencia de la enfermedad entre los deshollinadores. El edicto del Chimney Sweeps Guild al que dio paso, según el cual los miembros de este gremio debían bañarse cada día, sigue siendo una de las medidas de salud pública de mayor éxito para la prevención del cáncer. Hay otros trastornos no relacionados con los testículos y el epidídimo que también se pueden presentar, como un aumento de tamaño del escroto. Entre ellos, la *hidrocele*, la causa más frecuente de aumento de tamaño del escroto, se debe a la acumulación de líquido seroso dentro de la túnica vaginal. Puede aparecer como respuesta a infecciones o tumores adyacentes o ser idiopático. Se distingue con facilidad de otras colecciones de pus, linfa y sangre, ya que permite el paso de la luz a su través (transiluminación). La acumulación de sangre o líquido linfático dentro de la túnica vaginal, lo que se conoce como *hematocele* y *quilocele*, respectivamente, también puede causar un aumento de tamaño del testículo. En casos extremos de obstrucción linfática, como sucede, por ejemplo, en la filariasis, el escroto y los miembros inferiores pueden aumentar hasta alcanzar tamaños atroces, lo que se conoce como *elefantiasis*.

Criptorquidia y atrofia testicular

La criptorquidia representa el *fracaso del descenso del testículo* hasta entrar en el escroto. Normalmente, los testículos descienden desde la cavidad abdominal a la pelvis hacia el tercer mes de la gestación y después pasan por los conductos inguinales hacia el escroto durante los últimos 2 meses de vida intrauterina. El diagnóstico de criptorquidia solo se establece con certeza a partir del primer año de vida, en particular en los lactantes prematuros, ya que el descenso del testículo en el escroto no siempre se ha completado en el momento de nacer. Al año de edad, la criptorquidia afecta al 1% de la población masculina. La afección es bilateral en aproximadamente el 10% de los pacientes. En la inmensa mayoría de los casos, la causa es desconocida. Como los testículos se atrofian en caso de criptorquidia, la criptorquidia bilateral es causa de esterilidad. No obstante, incluso la criptorquidia unilateral puede asociarse a atrofia de la gónada contralateral descendida y, por tanto, también puede provocar esterilidad. Además de infertilidad, el fracaso del descenso hace que el riesgo de desarrollar *cáncer de testículo* sea de tres a cinco veces mayor. Los pacientes con criptorquidia unilateral también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer en el testículo contralateral, que ha descendido con normalidad, lo que indicaría que la causa del incremento del riesgo de cáncer sería una cierta anomalía intrínseca más que un simple fracaso del descenso. La implantación quirúrgica del testículo criptorquídico en el escroto (orquiopexia) antes de la pubertad disminuye la probabilidad de presentar atrofia testicular y reduce el riesgo de cáncer e infertilidad, pero no lo hace desaparecer.

El testículo criptorquídico puede tener un tamaño normal en los primeros años de vida, pero al inicio de la pubertad ya se detecta algún grado de atrofia. El examen microscópico desvela atrofia tubular hacia los 5-6 años de edad, y la hialinización está presente al inicio de la pubertad. En los testículos con criptorquidia pueden observarse focos de *neoplasia maligna intratubular de células germinales* (descrita más adelante), que probablemente sea la lesión precursora de los tumores de células germinales posteriores. Los cambios atróficos, similares a los observados en

los testículos con criptorquidia, pueden deberse a otras muchas lesiones, como isquemia crónica, traumatismos, radioterapia y quimioterapia antineoplásica, así como a otras afecciones asociadas a un incremento crónico de las concentraciones de estrógenos (p. ej., en la cirrosis). Sin embargo, la neoplasia intratubular de células germinales no es una característica de esas afecciones.

RESUMEN

Criptorquidia

- La criptorquidia consiste en el descenso incompleto del testículo desde el abdomen hacia el escroto y se observa en el 1% de los lactantes de 1 año de edad.
- La criptorquidia bilateral y, en algunos casos, incluso la unilateral se asocian a atrofia tubular y esterilidad.
- El testículo criptorquídico comporta un riesgo entre 3 y 5 veces mayor de desarrollar cáncer de testículo, que se origina sobre focos de neoplasia maligna intratubular de células germinales en el seno de los túbulos atróficos. La orquiopexia reduce el riesgo de presentar esterilidad y cáncer.

Lesiones inflamatorias

Las lesiones inflamatorias del testículo son más frecuentes en el epidídimo que en el testículo propiamente dicho. Algunos de los trastornos inflamatorios más importantes se transmiten por vía sexual y se describen más adelante en este capítulo. Otras causas de inflamación testicular son la epididimitis y la orquitis inespecíficas, la parotiditis y la tuberculosis. Habitualmente, la epididimitis y la orquitis inespecíficas comienzan como una infección primaria del aparato urogenital que después se extiende hacia el testículo a través del conducto deferente o los linfáticos del cordón espermático. El testículo afectado normalmente está tumefacto y doloroso, y el examen histológico muestra un infiltrado inflamatorio predominantemente neutrófilo. La orquitis complica la parotiditis infecciosa en el 20% de los hombres adultos infectados, pero raramente se observa en niños. Los testículos se presentan edematosos y congestivos, y contienen un infiltrado inflamatorio predominantemente linfoplasmocítico. La orquitis por parotiditis grave puede provocar necrosis extensa, pérdida de epitelio seminífero, atrofia tubular, fibrosis y esterilidad. Varias afecciones, incluidas las infecciones y las lesiones autoinmunitarias, pueden provocar la inflamación granulomatosa del testículo. Entre ellas, la tuberculosis es la más frecuente. La tuberculosis testicular comienza, en general, como epididimitis, con afectación secundaria del testículo. En el examen histológico se comprueba la inflamación granulomatosa y necrosis caseosa, idéntica a la que observa ve en la tuberculosis activa en otras localizaciones.

Trastornos vasculares

La torsión o vuelta del cordón espermático ocasiona la obstrucción del drenaje venoso testicular, al mismo tiempo que se mantiene el flujo de las arterias, de paredes más gruesas y resistentes, de manera que aparece una ingurgitación vascular intensa con infarto venoso si la torsión no se alivia. Existen dos tipos de torsión testicular. La torsión neonatal se produce intraútero o poco después del nacimiento y no se encuentra un defecto anatómico asociado que explique su aparición. La torsión en el adulto normalmente se observa en la adolescencia y se manifiesta con dolor testicular de inicio súbito. Al contrario de lo que sucede en la torsión neonatal, en el adulto es consecuencia

de un defecto anatómico bilateral por el que el testículo presenta una mayor movilidad, dando lugar a lo que se conoce como «testículo en ascensor». A menudo, se desarrolla sin que exista una lesión desencadenante; el dolor súbito que anuncia la torsión puede despertar al paciente durante el sueño.

La torsión constituye una de las escasas urgencias urológicas existentes. Las probabilidades de evolución del testículo viable son favorables si el testículo es explorado quirúrgicamente, y el cordón puede ser desenrollado manualmente en un plazo aproximado de 6 h. Para evitar la aparición desastrosa de la torsión en el testículo contralateral, habitualmente se fija quirúrgicamente dentro del escroto (orquiopexia).

Neoplasias malignas testiculares

Las neoplasias malignas testiculares se presentan en 6 de cada 100.000 hombres. Son los tumores más frecuentes en los hombres de 15 a 34 años de edad, cuando esas neoplasias malignas alcanzan su máxima incidencia. Los tumores testiculares componen un grupo heterogéneo de neoplasias malignas que comprenden los tumores de células germinales y los de los cordones sexuales y del estroma. En los hombres pospuberales, el 95% de los tumores testiculares se originan en las células germinales y son malignos en todos los casos. Por el contrario, las neoplasias malignas originadas en las células de Sertoli o Leydig (tumores de los cordones sexuales y el estroma) son poco frecuentes y normalmente benignas. La siguiente exposición se centra en los tumores testiculares de células germinales.

La causa de las neoplasias malignas testiculares sigue siendo desconocida. Los tumores testiculares son más frecuentes en hombres caucásicos que en los de raza negra y su incidencia ha aumentado en las poblaciones blancas durante las últimas décadas. Como ya hemos comentado, la criptorquidia se asocia a un incremento de tres a cinco veces del riesgo de desarrollar cáncer en el testículo con criptorquidia, aunque el riesgo de cáncer también aumenta en el testículo contralateral descendido. Se encuentran antecedentes de criptorquidia en el 10% de los casos de cáncer de testículo. Los síndromes intersexuales, incluidos el síndrome de insensibilidad andrógena y la disgenesia gonadal, también se asocian a un aumento de la frecuencia de cáncer de testículo. Los antecedentes familiares son importantes, ya que los hermanos de hombres con tumores de células germinales tienen un aumento del riesgo de 8-10 veces respecto a la población general, presumiblemente por los factores de riesgo hereditarios. El desarrollo de cáncer en un testículo se relaciona con un importante incremento del riesgo de presentar neoplasia en el testículo contralateral. Se encuentra un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12, i(12p), en prácticamente todos los tumores de células germinales, con independencia de su tipo histológico. Se sigue investigando qué gen está desregulado como consecuencia de esta anomalía cromosómica y otras mutaciones que contribuyen a la patogenia de los tumores de células germinales.

La mayoría de los tumores testiculares de los hombres pospuberales se originan a partir de una lesión *in situ* o neoplasia maligna intratubular de células germinales. Esta lesión aparece en afecciones asociadas a un riesgo alto de desarrollar tumores de células germinales (p. ej., criptorquidia o gónadas disgénicas). Estas lesiones *in situ* pueden localizarse en el tejido testicular macroscópicamente «normal» que se encuentra adyacente a los tumores de células germinales prácticamente en todos los casos.

Los tumores testiculares de células germinales se clasifican en aquellos de células germinales de tipo seminoma y en los no seminomatosos (tabla 17-1). Los seminomas, que a veces se denominan seminomas «clásicos» para distinguirlos de los espermatocíticos, menos frecuentes (descritos más adelante), representan el 50% de las neoplasias malignas testiculares de células germinales.

Tabla 17-1 Resumen de los tumores testiculares

Tumor	Pico de edad (años)	Morfología	Marcador tumoral
Seminoma	40-50	Sábanas de células poligonales uniformes con citoplasma claro; linfocitos en el estroma	El 10% de los pacientes tienen concentraciones de hCG elevadas
Carcinoma embrionario	20-30	Células pleomorfas mal diferenciadas, en cordones, sábanas o formaciones papilares; la mayoría de ellas contienen algunas células del saco vitelino y de coriocarcinoma	Negativo (carcinoma embrionario puro)
Tumor del saco vitelino	3	Células cúbicas o cilíndricas, mal diferenciadas, parecidas al endotelio	El 90% de los casos tienen concentraciones de α -FP elevadas
Coriocarcinoma	20-30	Citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto sin formación de vellosidades	El 100% de los casos tienen concentraciones de hCG elevadas
Teratoma	Todas las edades	Tejidos de la tres capas de células germinales, con grados variables de diferenciación	Negativo (teratoma puro)
Tumor mixto	15-30	Variable, depende de la mezcla; normalmente, teratoma y carcinoma embrionario	El 90% de los casos tienen concentraciones de hCG y α -FP elevadas

α -FP, α -fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana.

Histológicamente, su aspecto es idéntico al de los disgerminomas ováricos y al de los germinomas que se presentan en el sistema nervioso central y otras localizaciones extragonadales.

MORFOLOGÍA

El aspecto histológico de los tumores de células germinales puede ser **puro** (es decir, compuesto por un único tipo histológico) o **mixto** (que se puede encontrar en el 40% de los casos). Los **seminomas** son tumores blandos, grises o blancos y bien delimitados que hacen protrusión desde la superficie de corte del testículo afectado (fig. 17-3). Los tumores grandes pueden contener focos de necrosis coagulativa, normalmente sin hemorragia. Histológicamente, se observa que los seminomas están compuestos por **células uniformes grandes con bordes celulares diferenciados, citoplasma claro con glucógeno abundante y núcleos redondeados con nucléolos evidentes** (fig. 17-4). A menudo, las células están organizadas en lobulillos con tabiques fibrosos intercalados. Normalmente se aprecia un infiltrado linfocítico que, en ocasiones, puede ocultar las células neoplásicas. Junto a los seminomas también se puede ver una reacción granulomatosa mal definida. En aproximadamente el 15% de los casos se aprecian células de tipo sincitiotrofoblasto, que explican el mínimo aumento de la concentración sérica de gonadotropina coriónica humana (hCG) que se puede detectar en algunos pacientes con seminomas puros. Su presencia no tiene implicaciones pronósticas.



Figura 17-3 El seminoma de testículo es una masa carnosa homogénea, pálida y bien delimitada.

Aunque está relacionado nominalmente con el seminoma, el **seminoma espermatocítico** es una entidad clínica e histológica diferenciada. Se trata de un tumor poco frecuente que se presenta en sujetos mucho mayores que los demás tumores testiculares, ya que los pacientes afectados son mayores de 65 años. Al contrario que los seminomas clásicos, los espermatocíticos no se asocian a infiltrado linfocítico, granulomas y sincitiotrofoblasto, ni se encuentran entremezcladas otras histologías de tumores de células germinales. Tampoco se identifica la presencia de una neoplasia maligna intratubular de células germinales y no metastatiza. Normalmente, el tumor contiene células poligonales de tamaño variable que se organizan en nódulos o sábanas.

Los **carcinomas embrionarios** son masas infiltrantes mal definidas que contienen focos de hemorragia y necrosis (fig. 17-5). Las lesiones primarias pueden ser pequeñas, incluso en pacientes con metástasis sistémicas. Las células tumorales son **grandes, de aspecto primitivo, con citoplasma basófilo, bordes celulares indiferenciados y núcleos grandes con nucléolos prominentes**. Las células neoplásicas se pueden organizar en sábanas sólidas indiferenciadas o pueden contener estructuras glandulares primitivas y papilas irregulares (fig. 17-6). En la mayoría de los casos, se encuentran células características de otros tumores de células germinales (p. ej., tumor del saco vitelino, teratoma o coriocarcinoma) mezcladas con las áreas embrionarias. Los carcinomas embrionarios puros solo representan el 2-3% de todos los tumores testiculares de células germinales.

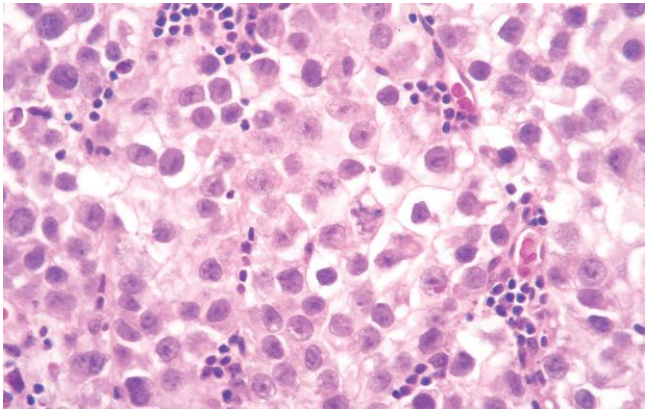


Figura 17-4 Seminoma de testículo. El examen microscópico muestra células grandes con bordes diferenciados, núcleos pálidos, nucléolos prominentes e infiltrado linfocítico escaso.

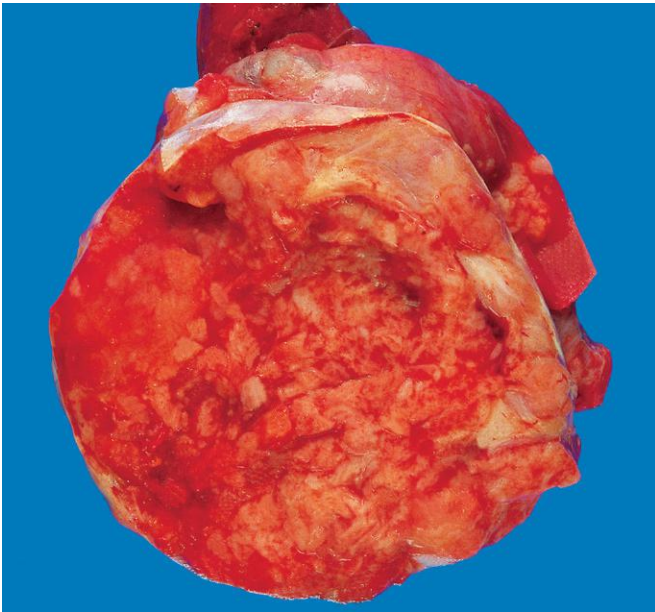


Figura 17-5 Carcinoma embrionario. Al contrario que el seminoma que se presenta en la figura 17-3, este tumor es una masa hemorrágica.

Los **tumores del saco vitelino (seno endodérmico)** son la neoplasia maligna testicular primaria más frecuente en niños menores de 3 años. En este grupo de edad, tienen un pronóstico muy bueno. En los adultos, los tumores del saco vitelino se observan, principalmente, entremezclados con un carcinoma embrionario. Macroscópicamente, estos tumores son grandes y pueden estar bien delimitados. El examen histológico muestra células epiteliales cúbicas bajas o cilíndricas, que forman microquistes, patrones en encaje (reticulares), sábanas, glándulas y papilas (fig. 17-7). Una característica distintiva es la presencia de estructuras que parecen glomérulos primitivos; son los denominados cuerpos de **Schiller-Duval**. A menudo, los tumores contienen glóbulos hialinos eosinófilos en los que se puede demostrar la presencia de α_1 -antitripsina y α -fetoproteína (α -FP) con técnicas de inmunohistoquímica. Como veremos más adelante, la α -FP también se puede detectar en el suero.

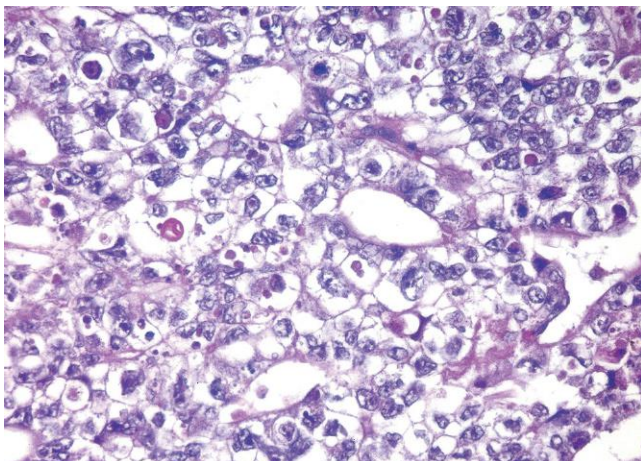


Figura 17-6 Carcinoma embrionario. Obsérvense las sábanas de células indiferenciadas y las estructuras similares a glándulas primitivas. Los núcleos son grandes e hiper cromáticos.

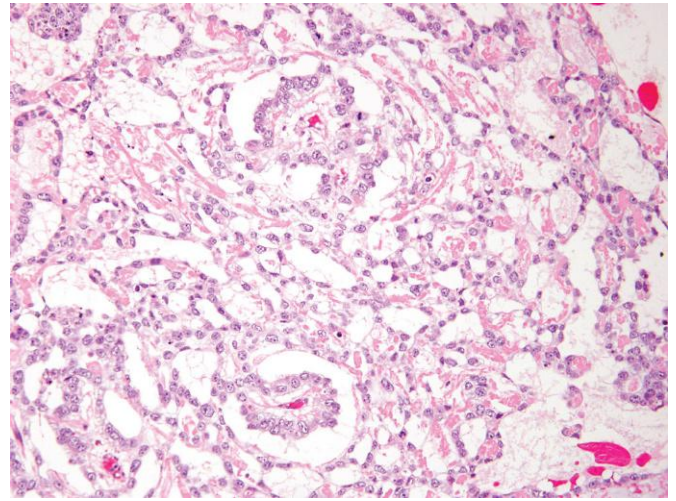


Figura 17-7 Este tumor del saco vitelino muestra áreas con textura laxa, tejido microquístico y estructuras papilares que se parecen a un glomérulo en desarrollo (cuerpos de Schiller-Duval).

Los **coriocarcinomas** son tumores en los que las células germinales neoplásicas malignas pluripotenciales se diferencian siguiendo las líneas **trofoblásticas**. Macroscópicamente, los tumores primarios a menudo son lesiones pequeñas y no palpables, incluso los que presentan metástasis sistémicas extensas. Histológicamente, los coriocarcinomas aparecen constituidos por sábanas de células cúbicas pequeñas entremezcladas irregularmente con otras células sincitiales eosinófilas grandes que contienen varios núcleos pleomorfos oscuros, que pueden llegar a ocultar a la otra población celular. Ambos tipos de células representan la diferenciación **citotrofoblástica** y **sincitiotrofoblástica**, respectivamente (fig. 17-8). En las células sincitiotrofoblásticas se puede identificar la hCG mediante tinción inmunohistoquímica, cuyas concentraciones, además, están aumentadas en suero.

Los **teratomas** son tumores en los que las células germinales neoplásicas se diferencian siguiendo las líneas celulares somáticas. Esos tumores forman masas firmes que, al corte, presentan quistes y áreas reconocibles de cartilago. Se pueden presentar a cualquier edad, desde la primera infancia a la edad adulta. Las

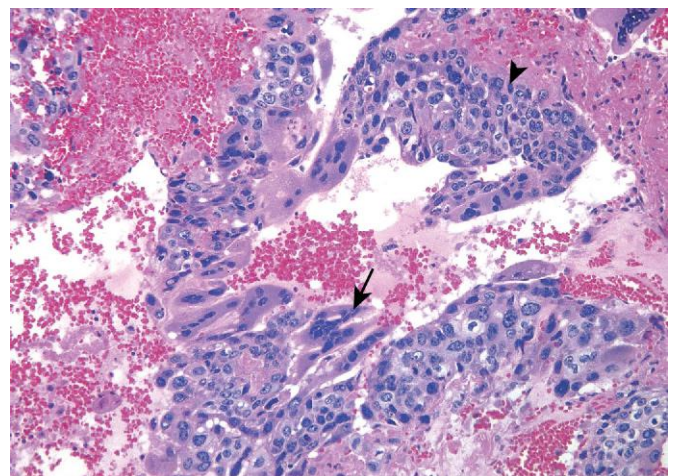


Figura 17-8 Coriocarcinoma. Se observan tanto células citotrofoblásticas con núcleos centrales (punta de flecha, superior derecha) como sincitiotrofoblásticas con varios núcleos oscuros incluidos en el citoplasma eosinófilo (flecha, zona media). La hemorragia y la necrosis son prominentes.

formas puras de teratoma son bastante frecuentes en lactantes y niños, siendo las segundas en frecuencia, después de los tumores del saco vitelino. En los adultos, los teratomas puros son poco frecuentes y representan el 2-3% de los tumores de células germinales. Al igual que los carcinomas embrionarios, la mayoría de ellos se presentan en combinación con otros tipos histológicos. Los teratomas están compuestos por una colección heterogénea y caótica de células o estructuras organoides diferenciadas, como tejido neural, haces musculares, islotes de cartílago, cúmulos de epitelio escamoso, estructuras que recuerdan la glándula tiroidea, el epitelio bronquial y fragmentos de pared intestinal o sustancia cerebral, todo ello incluido en un estroma fibroso o mixoide (fig. 17-9). Esos componentes pueden ser maduros (recordando varios tipos de tejidos del adulto) o inmaduros (compartiendo características histológicas con los tejidos fetales o embrionarios). En los varones prepuberales, los teratomas son normalmente benignos, mientras que en los pospuberales son neoplasias malignas capaces de metastatizar, con independencia de si están compuestos por elementos maduros o inmaduros.

Los quistes dermoides y epidermoides, frecuentes en el ovario (v. capítulo 18), son poco frecuentes en el testículo. Esos tumores no deben considerarse teratomas, ya que son siempre benignos, independientemente de la edad del paciente.

Más raramente, en el teratoma pueden surgir tumores de células no germinales —un fenómeno que se conoce como «teratoma con transformación maligna»—. Esas neoplasias malignas pueden adoptar la forma de un foco de carcinoma

epidermoide, un adenocarcinoma secretor de mucina o un sarcoma. La importancia de los procesos malignos de células no germinales originados sobre un teratoma se debe a que el componente de células no germinales no responde a la quimioterapia cuando se disemina fuera del testículo. Por tanto, la única esperanza de curación reside en que sea posible resecar localmente las metástasis.

Características clínicas

Los pacientes con neoplasias malignas testiculares de células germinales presentan, con mayor frecuencia, una *masa testicular indolora* que (a diferencia del aumento de tamaño, debido a una hidrocele) no es traslúcida. La biopsia de una neoplasia maligna testicular se asocia a riesgo de diseminación tumoral, que obligaría a la extirpación de la piel del escroto, además de a la orquiectomía. Por tanto, si consideramos su naturaleza maligna, el tratamiento habitual de una masa testicular sólida es la orquiectomía radical. Algunos tumores, especialmente las neoplasias malignas de células germinales no seminomatosas, pueden haber causado ya metástasis generalizadas en el momento del diagnóstico en ausencia de una lesión testicular palpable.

Los seminomas y tumores no seminomatosos difieren en su comportamiento y en su evolución clínica. *Es frecuente que los seminomas se mantengan confinados en el testículo durante periodos prolongados y pueden alcanzar un tamaño considerable antes del diagnóstico.* Las metástasis son más frecuentes en los ganglios ilíacos y paraaórticos, en particular en la región lumbar

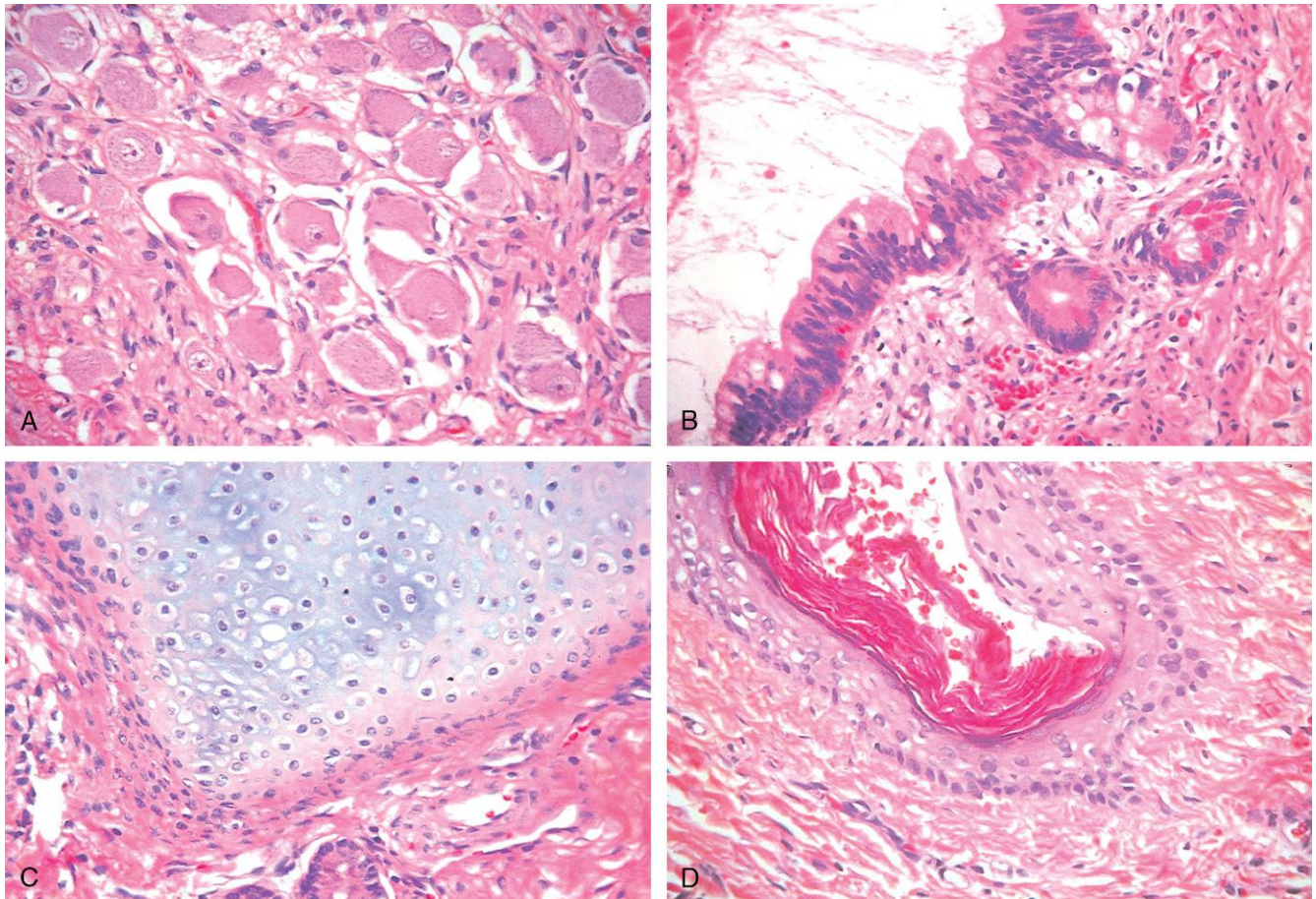


Figura 17-9 Teratoma. Los teratomas testiculares contienen células maduras de las líneas endodérmicas, mesodérmicas y ectodérmicas. **A-D.** En cuatro campos diferentes de la misma muestra tumoral se pueden apreciar los elementos neurales (ectodermo) (**A**), glandulares (endodermo) (**B**), cartilaginosos (mesodermo) (**C**) y epiteliales escamosos (**D**).

superior. Las metástasis hematógenas aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Por el contrario, *las neoplasias malignas de células germinales no seminomatosas tienden a metastatizar antes*, por vía tanto linfática como hematógena. Las metástasis hematógenas son más frecuentes en el hígado y en los pulmones. Las lesiones metastásicas pueden ser idénticas al tumor testicular primario o contener elementos de otras neoplasias de células germinales.

La valoración de los *marcadores tumorales* que segregan los tumores de células germinales es importante por dos aspectos. Esos marcadores (resumidos en la *tabla 17-1* junto con algunas características clínicas y morfológicas más sobresalientes) son útiles para el diagnóstico, pero su valor es aún mayor en el seguimiento de la respuesta de los tumores al tratamiento una vez que se ha confirmado el diagnóstico. Las concentraciones de hCG siempre están aumentadas en pacientes con coriocarcinoma y, como ya hemos comentado, también pueden estarlo mínimamente en presencia de otros tumores de células germinales que contengan células sincitiotrofoblásticas sin citotrofoblasto. El aumento de las cifras de α -FP en el contexto de una neoplasia maligna testicular es indicativo de la presencia de un componente tumoral del saco vitelino. Las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH) se correlacionan con la carga tumoral.

El tratamiento de las neoplasias malignas de células germinales testiculares es digno de mención en el contexto de la historia del éxito del tratamiento del cáncer. Aunque se presentan aproximadamente 8.000 pacientes nuevos con cáncer de testículo en EE. UU. cada año, cabe esperar que menos de 400 de ellos fallezcan por la enfermedad. De hecho, Lance Armstrong ganó una carrera ciclista agotadora, el Tour de Francia, marcando un hito en su historia: siete veces, después del tratamiento de un cáncer de testículo metastásico diseminado. El seminoma, que es muy radiosensible y tiende a mantenerse localizado durante períodos de tiempo prolongados, tiene el mejor pronóstico. Más del 95% de los pacientes con enfermedad en estadios iniciales puede curarse. Entre los tumores de células germinales no seminomatosos, el subtipo histológico no influye significativamente en el pronóstico y, por tanto, los describiremos como un solo grupo. Aproximadamente en el 90% de los casos se consigue la remisión completa con quimioterapia intensiva y la mayoría de los pacientes se curan. El coriocarcinoma puro comporta un pronóstico sombrío, si bien el mismo no es tan grave si implica un componente menor en un tumor mixto de células germinales. Las recidivas, habitualmente en forma de metástasis a distancia, suelen presentarse en los primeros 2 años después del tratamiento en todos los tumores testiculares.

RESUMEN

Tumores testiculares

- Los tumores testiculares son la causa más frecuente de aumento de tamaño indoloro de los testículos. Se presentan con mayor frecuencia sobre un testículo con criptorquidia o con disgenesia testicular.
- Las células germinales son el origen del 95% de los tumores testiculares y el resto se desarrollan a partir de las células de Sertoli o Leydig. Los tumores de células germinales pueden estar compuestos por un patrón histológico único (60% de los casos) o mixto (40%).
- Los patrones histológicos «puros» más frecuentes entre los tumores de células germinales son el seminoma, el carcinoma embrionario, los tumores del saco vitelino, el coriocarcinoma y el teratoma. Los tumores mixtos contienen más de un elemento, principalmente un carcinoma embrionario, un teratoma y un tumor del saco vitelino.

- Clínicamente, los tumores testiculares de células germinales se dividen en dos grupos: seminomas y tumores no seminomatosos. Los primeros se mantienen confinados al testículo durante mucho tiempo y se diseminan, principalmente, hacia los ganglios paraaórticos —las metástasis a distancia son poco frecuentes—. Los tumores no seminomatosos tienden a diseminarse en estadios más tempranos de la enfermedad, por vía tanto linfática como hematógena.
- La hCG se produce en las células sincitiotrofoblásticas y sus concentraciones siempre están aumentadas en los pacientes con coriocarcinomas y en presencia de seminomas que contienen sincitiotrofoblasto. Las cifras de α -FP están elevadas cuando hay un componente de tumor del saco vitelino.

PRÓSTATA

La próstata se puede dividir en varias regiones diferenciadas por su biología, siendo las más importantes las zonas periférica y de transición (fig. 17-10). Los tipos de lesiones proliferativas son diferentes en cada región. Por ejemplo, la mayoría de las *lesiones hiperplásicas* se originan en la zona de transición interior, mientras que la mayor parte de los *carcinomas* (70-80%) tienen su origen en las zonas periféricas. La próstata normal contiene glándulas con dos capas de células, una capa de células basales plana y una capa de células cilíndricas secretoras suprayacente. El estroma prostático circundante contiene una mezcla de músculo liso y tejido fibroso. Resulta afectado por problemas infecciosos, inflamatorios, hiperplásicos y neoplásicos, de los que el cáncer de próstata es, con mucho, la entidad más importante en la clínica.

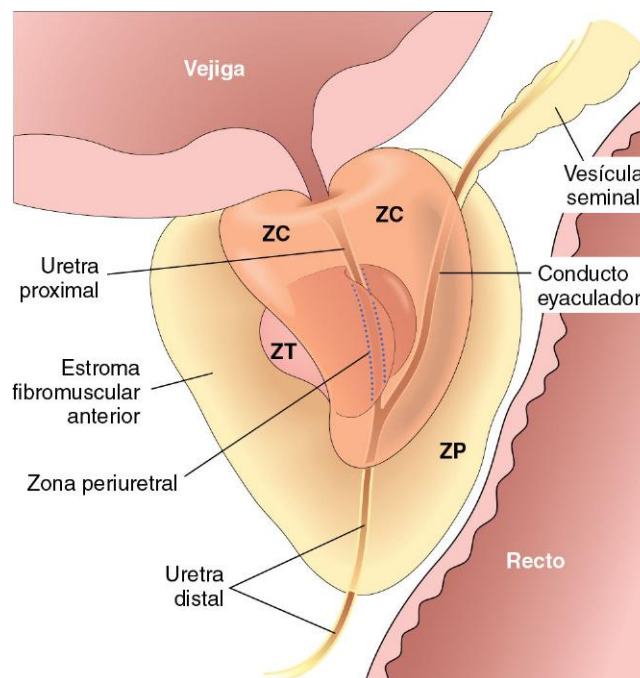


Figura 17-10 Próstata del adulto. La próstata normal contiene varias regiones diferenciadas, con una zona central (ZC), una zona periférica (ZP), una zona de transición (ZT) y una zona periuretral. La mayoría de los carcinomas se originan a partir de las glándulas periféricas del órgano y a menudo son palpables durante el tacto rectal. Por el contrario, la hiperplasia nodular se desarrolla a partir de glándulas situadas en una zona más central, y es más probable que los carcinomas produzcan obstrucción urinaria al inicio de su evolución.

Prostatitis

Las prostatitis se dividen en cuatro categorías: 1) *prostatitis bacteriana aguda* (2-5% de los casos), causada por los mismos microorganismos que se asocian a otras infecciones urinarias agudas; 2) *prostatitis bacteriana crónica* (2-5% de los casos), causada también por uropatógenos habituales; 3) *prostatitis no bacteriana crónica o síndrome de dolor pélvico crónico* (90-95% de los casos), en la que no se identifica ningún uropatógeno, a pesar de la presencia de síntomas locales, y 4) *prostatitis inflamatoria asintomática* (de incidencia desconocida), que se asocia a la identificación casual de leucocitos en las secreciones prostáticas, sin uropatógenos.

Normalmente, no se obtienen biopsias de próstata en los hombres con síntomas de prostatitis aguda o crónica, ya que los resultados suelen ser inespecíficos y no influyen sobre el tratamiento. La excepción es la prostatitis granulomatosa, en la que se puede establecer una etiología específica. En EE. UU., la causa más frecuente es la instilación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) dentro de la vejiga para el tratamiento de un cáncer de vejiga superficial. El BCG es una cepa atenuada de tuberculosis que produce un cuadro histológico en la próstata que es indistinguible de una tuberculosis. La tuberculosis prostática diseminada es poco frecuente en Occidente. La prostatitis granulomatosa micótica solo se observa en huéspedes inmunocomprometidos. La prostatitis granulomatosa inespecífica es relativamente frecuente y representa una reacción frente a las secreciones emitidas por la rotura de conductos y ácinos prostáticos. También pueden verse granulomas prostáticos después de la cirugía.

Características clínicas

En la clínica, la *prostatitis bacteriana aguda* se asocia a fiebre, escalofríos y disuria, aunque la septicemia puede complicar el cuadro. En el tacto rectal, la próstata se muestra exquisitamente sensible y empastada. La *prostatitis bacteriana crónica* normalmente se asocia a infecciones urinarias de repetición, que alternan con períodos asintomáticos. Las manifestaciones de presentación pueden incluir lumbalgia, disuria, y molestias perineales y suprapúbicas. La prostatitis bacteriana aguda o crónica se trata con antibióticos. El diagnóstico de la *prostatitis no bacteriana crónica* (síndrome de dolor pélvico crónico) es difícil y para establecerlo el paciente debe completar el *Chronic Prostatitis Symptom Index* («índice de síntomas de prostatitis crónica») de los National Institutes of Health (NIH), además de someterse a un tacto rectal, un análisis de orina, y la recogida secuencial de muestras de orina y líquido prostático, antes, durante y después de un masaje de próstata. Esta técnica para recoger muestras impide la contaminación desde la vejiga y la uretra, y se usa para verificar la inflamación prostática (por la presencia de leucocitos) en ausencia de infección. No existen tratamientos confirmados para el síndrome de dolor pélvico crónico.

RESUMEN

Prostatitis

- La prostatitis bacteriana puede ser aguda o crónica. El microorganismo responsable normalmente es *E. coli* u otro bacilo gramnegativo.
- A pesar de compartir la sintomatología con la prostatitis bacteriana crónica, la prostatitis no bacteriana crónica (también conocida como síndrome de dolor pélvico crónico) es de etiología desconocida y no responde a antibioterapia.
- La prostatitis granulomatosa tiene una etiología multifactorial, con elementos tanto infecciosos como no infecciosos.

Hiperplasia benigna prostática (hiperplasia nodular)

La *hiperplasia benigna prostática* (HBP) es una anomalía muy frecuente que se presenta en un número importante de hombres hacia los 40 años y cuya frecuencia aumenta progresivamente con la edad, llegando al 90% hacia la octava década de la vida. Se caracteriza por la proliferación de elementos tanto estromales como epiteliales, con el consecuente aumento de tamaño de la glándula y, en algunos casos, obstrucción urinaria. Aunque sigue sin conocerse la causa de la HBP, es evidente que el *crecimiento excesivo dependiente de andrógenos de los elementos estromales y glandulares es un proceso central*. La HBP no se produce en hombres que fueron castrados antes del inicio de la pubertad o en caso de enfermedades genéticas con bloqueo de la actividad de los andrógenos. La dihidrotestosterona (DHT), el mediador final del crecimiento de la próstata, es sintetizada en ella a partir de la testosterona circulante por la acción de la enzima 5 α -reductasa de tipo 2. La DHT se une a los receptores de andrógenos del núcleo, que regulan la expresión de genes que apoyan el crecimiento y la supervivencia del epitelio y las células estromales de la próstata. Aunque la testosterona también se puede unir a los receptores de andrógenos y estimular el crecimiento, la DHT es 10 veces más potente. Los síntomas clínicos de la obstrucción de la vía urinaria baja causada por el aumento de tamaño de la próstata también se exacerban por la contracción del músculo liso prostático mediada por los receptores adrenérgicos α_1 .

MORFOLOGÍA

La HBP se produce prácticamente siempre en la zona de transición interna de la próstata. Se aprecia un aumento de tamaño de la parte afectada, que habitualmente pesa 60-100 g y contiene muchos nódulos bien delimitados que hacen protrusión en la superficie de corte (fig. 17-11). Los nódulos pueden parecer sólidos o contienen espacios quísticos que corresponderían a elementos glandulares dilatados. Los nódulos hiperplásicos comprimen la uretra, convirtiéndola, a menudo, en una hendidura estrecha. En algunos casos, los elementos glandulares y estromales hiperplásicos que se encuentran inmediatamente bajo el epitelio de la zona proximal de la uretra prostática pueden proyectarse hacia la luz vesical a modo de una masa pediculada y producir una obstrucción uretral por un mecanismo valvular.

Microscópicamente, los nódulos hiperplásicos están formados por proporciones variables de elementos glandulares en proliferación y estroma fibromuscular. Las glándulas hiperplásicas están revestidas por células epiteliales cilíndricas altas y una capa periférica de células basales aplanadas (fig. 17-12). Con frecuencia, la luz glandular contiene un material de secreción proteináceo espeso, conocido como **cuerpos amiláceos**.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hiperplasia prostática se presentan solo en el 10% de los hombres con signos patológicos de HBP. Como esta afecta preferentemente a las porciones interiores de la próstata, las manifestaciones más frecuentes están relacionadas con la *obstrucción de la vía urinaria baja*, a menudo en forma de dificultad para comenzar la micción (vacilación urinaria) e interrupción intermitente del chorro urinario durante la misma. Esos síntomas suelen acompañarse de urgencia miccional, polaquiuria y nicturia, todas ellas indicativas de la presencia de irritación

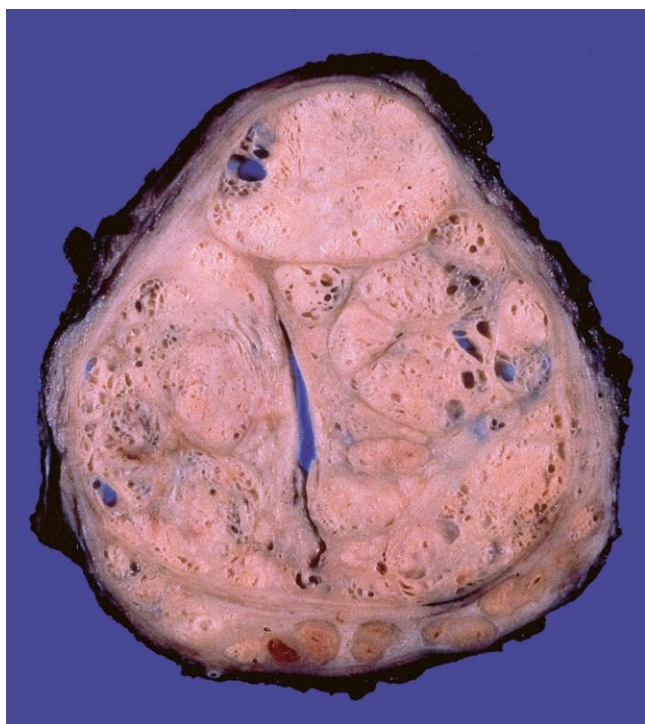


Figura 17-11 Hiperplasia nodular prostática. Los nódulos bien definidos comprimen la uretra cuya luz queda convertida en una hendidura.

vesical. En caso de estenosis uretral, pueden aparecer síntomas similares, igual que ocurre como consecuencia del deterioro de la capacidad contráctil del músculo detrusor vesical en pacientes de ambos sexos. La presencia de orina residual en la vejiga por la obstrucción crónica aumenta el riesgo de presentar infecciones urinarias. En algunos hombres afectados, la HBP provoca obstrucción urinaria completa con la consecuente distensión dolorosa de la vejiga y, en ausencia del tratamiento adecuado, hidronefrosis (v. capítulo 13). El abordaje inicial es farmacológico, con agentes dirigidos que inhiben la formación de DHT (finasterida) o relajan el músculo liso al bloquear los receptores α -adrenérgicos (tamsulosina). Algunas técnicas quirúrgicas se reservan para los casos sintomáticos graves resistentes al tratamiento médico.

RESUMEN

Hiperplasia benigna prostática

- La HBP se caracteriza por la proliferación de elementos estromales y glandulares benignos. La DHT, un andrógeno derivado de la testosterona, es un estímulo hormonal principal para la proliferación.
- La HBP afecta principalmente a la zona periuretral interior de la próstata y produce nódulos que comprimen la uretra prostática. En el examen microscópico se comprueba que los nódulos presentan proporciones variables de estroma y glándulas. Las glándulas hiperplásicas están revestidas por dos capas celulares: una interna, cilíndrica, y otra externa, formada por células basales aplanadas.
- El 10% de los pacientes afectados refieren signos y síntomas clínicos, como vacilación, urgencia, nicturia y chorro urinario débil. La obstrucción crónica predispone a las infecciones urinarias de repetición. Puede producirse obstrucción urinaria.

Carcinoma de próstata

El adenocarcinoma de próstata se presenta, principalmente, en hombres mayores de 50 años. Es la forma más frecuente de cáncer en los hombres, responsable del 25% de los cánceres masculinos en EE. UU. en 2009. No obstante, el cáncer de próstata causa solo el 9% de las muertes por cáncer en ese país, menos que las producidas por cáncer de pulmón y una cifra similar a la causada por cáncer colorrectal. Además, en las últimas décadas se ha observado un descenso significativo en la mortalidad por cáncer de próstata.

Esta evolución, relativamente favorable, está relacionada, en parte, con el aumento de la detección de la enfermedad mediante el cribado (descrito más adelante), pero en qué medida un cribado eficaz salva vidas es motivo de controversia. Esta aparente paradoja está relacionada con la amplia variación de la evolución natural del cáncer de próstata, desde una forma agresiva y rápidamente mortal a otra de baja actividad y sin trascendencia clínica. De hecho, el carcinoma de próstata constituye un hallazgo casual frecuente en las autopsias de hombres que fallecen por

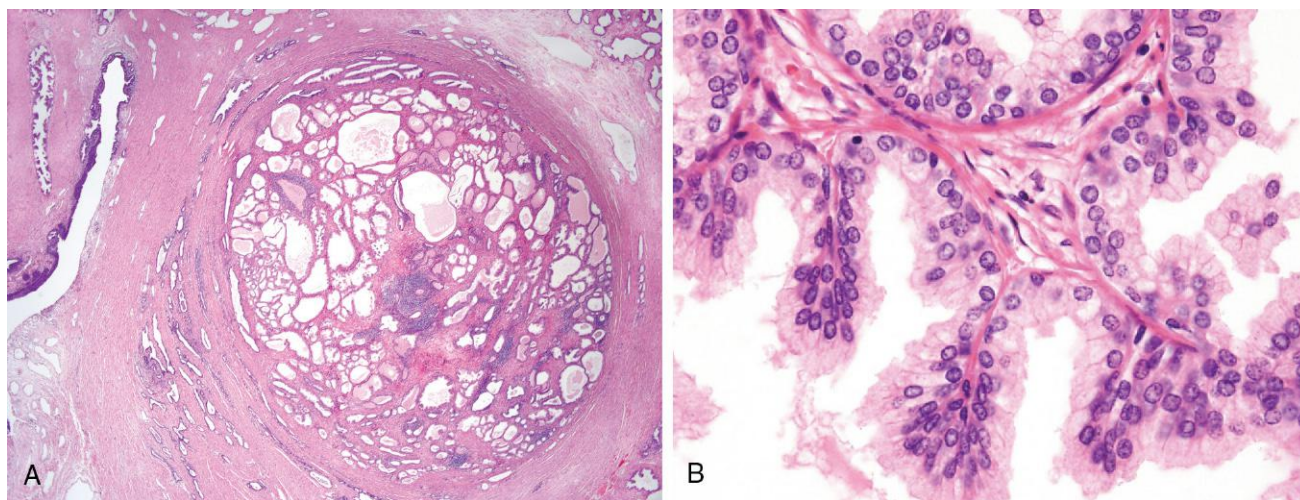


Figura 17-12 Hiperplasia nodular prostática. **A.** Microfotografía de bajo aumento que muestra un nódulo bien delimitado a la derecha del campo y una porción de la uretra que se ve a la izquierda. En otros casos de hiperplasia nodular, la nodularidad se debe predominantemente a la proliferación del estroma más que a la proliferación glandular. **B.** La microfotografía de gran aumento muestra la morfología de las glándulas hiperplásicas, que son grandes y con repliegues papilares.

otras causas, y muchos de ellos mueren «con» cáncer de próstata más que «por» presentar esta enfermedad. Actualmente, no es posible identificar con certeza los tumores que se comportarán como «malos», por tanto, aunque es indudable que se salvarán algunas vidas mediante la detección y el tratamiento precoz de su cáncer de próstata, es igualmente cierto que otros serán «curados» de tumores que no habrían tenido consecuencias clínicas.

PATOGENIA

Según los estudios clínicos y experimentales, los andrógenos, la herencia, los factores medioambientales y las mutaciones somáticas adquiridas son los factores implicados en la patología del cáncer de próstata.

- Los **andrógenos** tienen una importancia esencial. El cáncer de próstata no se desarrolla en hombres que fueron castrados antes de la pubertad, lo que indica que, de alguna manera, los andrógenos proporcionan el «terreno», el contexto celular, en el que se desarrollará el cáncer de próstata. Esta dependencia de los andrógenos se extiende hasta los cánceres establecidos, que a menudo involucionan durante un tiempo en respuesta a la castración quirúrgica o química. Cabe destacar que los **tumores resistentes al tratamiento antiandrógeno a menudo adquieren mutaciones que permiten a los receptores de andrógenos activar la expresión de sus genes objetivo, incluso en ausencia de hormonas**. En consecuencia, la recidiva de los tumores en presencia de tratamientos antiandrógenos sigue dependiendo de los productos génicos regulados por los receptores de andrógenos para su crecimiento y supervivencia. No obstante, aunque el cáncer de próstata depende de los andrógenos para su supervivencia, igual que la próstata normal, no hay datos que indiquen que los andrógenos desencadenen la carcinogénesis.
- La **herencia** también contribuye, ya que el riesgo aumenta en familiares de primer grado de pacientes con cáncer de próstata. La incidencia del cáncer de próstata es mucho menor en asiáticos y mayor en hombres de raza negra, y también es más alta en países escandinavos. En estudios de asociación pangenómicos se han identificado algunas variantes genéticas relacionadas con el aumento de riesgo, incluida una que es cercana del oncogén *MYC* en el cromosoma 8q24, que parece ser responsable de parte del aumento de la incidencia de cáncer de próstata en pacientes de ascendencia africana. De igual modo, el desarrollo de cáncer de próstata en los hombres estadounidenses de raza blanca se relaciona con un locus de sensibilidad en el cromosoma 1q24-q25.
- El **entorno** también participa, como se demuestra por el hecho de que la incidencia de la enfermedad aumenta en los inmigrantes japoneses de EE. UU. (aunque no hasta el nivel observado en los estadounidenses nativos). Además, parece que la incidencia del cáncer de próstata clínico aumenta en Asia a medida que la dieta asiática se va occidentalizando. No obstante, aún desconocemos la relación entre los componentes específicos de la dieta y el riesgo de cáncer de próstata.
- Al igual que sucede en otros tipos de cánceres, las **mutaciones somáticas adquiridas** son las causantes últimas de la transformación celular. Una clase importante de mutaciones somáticas es el reordenamiento génico, que crea genes de fusión formados por el promotor regulado por andrógenos del gen *TMPRSS2* y la secuencia codificadora de los factores de transcripción de la familia ETS (el más frecuente de los cuales es ERG). Los **genes de fusión *TMPRSS2-ETS*** se

presentan aproximadamente en el 40-50% de los cánceres de próstata. Es posible que un aumento no regulado de la expresión de los factores de transcripción ETS interfiera en la diferenciación de las células epiteliales en la próstata. Hay otras mutaciones que habitualmente conducen a la activación de la vía de señalización oncogénica PI3K/AKT. Entre ellas, las más frecuentes son las **mutaciones que inactivan el gen supresor tumoral *PTEN***, que actúa como freno de la actividad PI3K.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los carcinomas que se detectan clínicamente no son visibles macroscópicamente. Las lesiones más avanzadas aparecen como lesiones blancas o grises, firmes, y con bordes mal definidos que infiltran la glándula adyacente (fig. 17-13).

En el examen histológico, la mayoría de las lesiones son adenocarcinomas moderadamente diferenciados que producen glándulas mal definidas. Estas son menores que las glándulas benignas y están revestidas por una capa uniforme simple de epitelio cúbico o cilíndrico bajo y no están rodeadas por la capa de células basales presente en las glándulas benignas. Una diferencia evidente con las glándulas benignas es que las malignas aparecen densamente agregadas y, típicamente, carecen de ramificaciones y repliegues papilares. El citoplasma de las células tumorales varía de pálido o transparente (como en las glándulas benignas) a claramente anfófilo (morado oscuro). Los núcleos están aumentados de tamaño y a menudo contienen uno o más nucléolos prominentes (fig. 17-14). Es habitual ver alguna variación en el tamaño y forma del núcleo, pero, en general, el pleomorfismo no es importante. Las figuras mitóticas son escasas. Al aumentar el grado de malignidad, se aprecian estructuras glandulares irregulares o deshinchadas, glándulas cribiformes, sábanas de células o células aisladas infiltrantes. Aproximadamente en el 80% de los casos, el tejido prostático extraído del carcinoma también alberga lesiones supuestamente precursoras denominadas neoplasias intraepiteliales prostáticas de alto grado (PIN-AG).

El cáncer de próstata se clasifica utilizando el sistema de Gleason, creado en 1967 y actualizado en 2005. Según este sistema, el cáncer de próstata se clasifica en cinco grados en función de los patrones de diferenciación glandular. El grado 1 representa los tumores mejor diferenciados y el grado 5 se refiere a la ausencia de



Figura 17-13 Adenocarcinoma de próstata. Se ve tejido carcinomatoso en la cara posterior (izquierda, zona inferior). Obsérvese el tejido sólido más blanco del cáncer, que contrasta con el aspecto esponjoso de la zona periférica benigna en el otro lado.

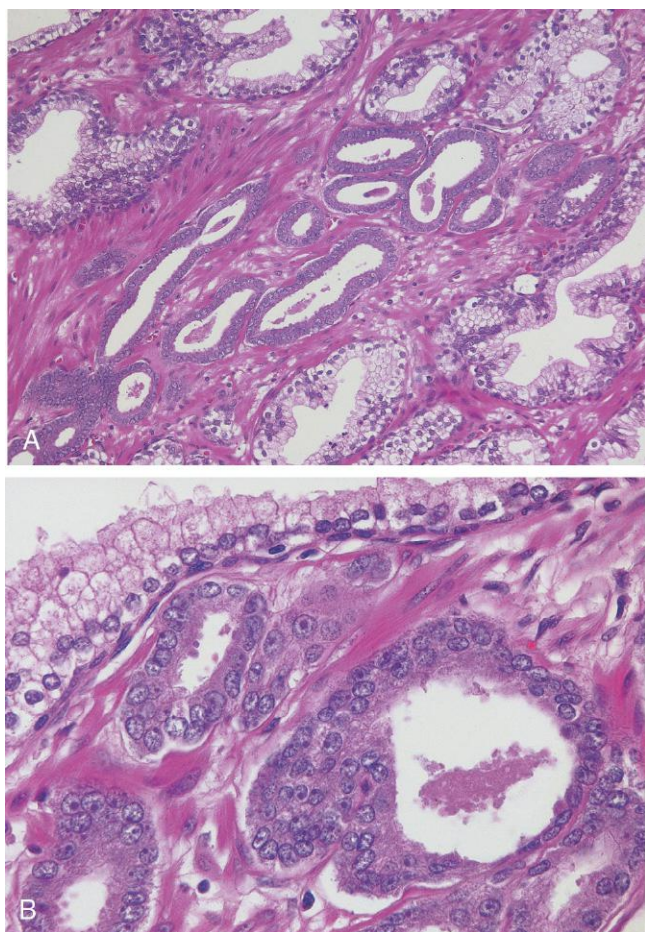


Figura 17-14 A. Adenocarcinoma de próstata que muestra glándulas pequeñas apiñadas entre otras glándulas benignas, más grandes. **B.** A mayor aumento se ven varias glándulas malignas pequeñas con núcleos aumentados de tamaño, nucléolos prominentes y citoplasma oscuro, en comparación con una glándula benigna más grande (parte superior).

diferenciación glandular. Dado que los tumores contienen más de un patrón, se asigna un grado principal al patrón dominante y un grado secundario al siguiente patrón en frecuencia. Después, ambos grados numéricos se suman para obtener la puntuación de Gleason combinada. Los tumores que solo tienen un patrón son tratados como si sus grados principal y secundario fueran el mismo y, por tanto, el número se multiplica por dos. En consecuencia, los tumores más diferenciados tienen una puntuación Gleason de 2 (1 + 1), y los menos diferenciados, de 10 (5 + 5).

Características clínicas

Una minoría de estos carcinomas se descubre inesperadamente durante el examen histológico del tejido prostático extraído mediante resección transuretral por una HBP. El 70-80% de los cánceres de próstata se originan en las glándulas exteriores (periféricas) y, por tanto, se pueden palpar como nódulos duros irregulares mediante el tacto rectal. No obstante, la mayoría de los cánceres de próstata son lesiones asintomáticas pequeñas y no palpables, que se descubren mediante una biopsia con aguja realizada para estudiar la elevación de la concentración del antígeno prostático específico (PSA) (descrito más adelante). Dada la localización periférica, es menos probable que el cáncer de próstata cause obstrucción uretral en etapas iniciales respecto a la HBP. Los cánceres localmente avanzados a menudo infiltran

las vesículas seminales y las zonas periuretrales de la próstata, y pueden invadir los tejidos blandos adyacentes, la pared de la vejiga urinaria o (con menor frecuencia) el recto. Las metástasis óseas, en particular en el esqueleto axial, son frecuentes en la enfermedad avanzada y normalmente provocan lesiones osteoblásticas (productoras de hueso) que se pueden detectar en las gammagrafías óseas. La escasa sensibilidad y especificidad de los estudios de imagen de la próstata limitan su utilidad diagnóstica para la detección precoz del cáncer de esta localización.

La determinación del PSA es la prueba más importante que se utiliza para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata pero, como veremos más adelante, adolece de varias limitaciones. El PSA se produce en el epitelio de la próstata y normalmente es segregado en el semen. Se trata de una serina proteasa cuya función es escindir y licuar el coágulo seminal que se forma después de la eyaculación. En la mayoría de los laboratorios, un PSA sérico de 4 ng/ml se considera el valor umbral entre los valores normales y los resultados anómalos, si bien algunas directrices indican valores por encima de 2,5 ng/ml como anómalos. Aunque el cribado del PSA puede detectar el cáncer de próstata al inicio de su evolución, muchos de estos cánceres son de crecimiento lento, carecen de importancia clínica y no necesitan tratamiento. Además, su abordaje terapéutico a menudo provoca complicaciones significativas, en particular disfunción eréctil e incontinencia.

Una limitación del PSA es que, si bien se trata de una sustancia específica del órgano, no lo es del cáncer. De hecho, sus concentraciones aumentan también en la HBP, la prostatitis, los infartos prostáticos, la instrumentación de la próstata y la eyaculación. Por el contrario, el 20-40% de los pacientes con cáncer de próstata limitado al órgano tienen un valor de PSA de 4 ng/ml o menor. Considerando estos problemas, se han propuesto varias mejoras en el cálculo e interpretación del PSA que pretenden aumentar la especificidad y la sensibilidad de la prueba. Uno de esos procedimientos es corregir el PSA en función del tamaño calculado de la próstata, para tener en cuenta los aumentos de las concentraciones del PSA que se asocian a un incremento de tamaño de la próstata (p. ej., en pacientes con una HBP). Otro procedimiento sería utilizar una escala móvil que considere el aumento de las cifras del PSA que se produce con la edad. Un tercer método guarda relación con las variaciones de la concentración del PSA en las mediciones seriadas a lo largo del tiempo. Los pacientes con cáncer de próstata presentan un aumento más rápido del PSA en comparación con los que no tienen cáncer. Un incremento importante del PSA sérico, incluso dentro del intervalo «normal», debería motivar el estudio diagnóstico. Por último, el PSA sérico está ligado, principalmente, a las proteínas plasmáticas, pero también comprende una fracción libre menor. El porcentaje de PSA libre (relación entre el PSA libre y el PSA total) es menor en hombres con cáncer de próstata que en los que tienen enfermedades prostáticas benignas.

Una vez diagnosticado el cáncer, las mediciones seriadas del PSA son muy útiles para evaluar la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el aumento de la concentración de PSA después de la prostatectomía radical o la radioterapia para la enfermedad localizada es indicativo de una enfermedad recidivante o diseminada.

Los tratamientos más frecuentes del cáncer de próstata localizado clínicamente son la prostatectomía radical y la radioterapia. El pronóstico después de la prostatectomía radical se basa en el estadio anatomopatológico, el estado de los márgenes y la puntuación de Gleason. Esta última, junto al estadio clínico y el PSA sérico, es un importante factor predictivo de la evolución después de la radioterapia. Como muchos cánceres de próstata siguen una evolución poco activa, el seguimiento activo («vigilancia expectante») es un procedimiento adecuado en los hombres mayores, en pacientes con enfermedad asociada significativa o incluso en algunos sujetos más jóvenes con una cifra de PSA sérico baja y cánceres pequeños de grado bajo. El carcinoma metastásico avanzado se trata mediante privación andrógena

con orquiectomía o administración de agonistas sintéticos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), que consigue eficazmente la orquiectomía farmacológica. Aunque el tratamiento antiandrógeno induce remisiones, terminan por aparecer clones independientes de andrógenos que provocan la progresión rápida de la enfermedad y la muerte. Como ya hemos comentado, esos clones mutantes siguen expresando muchos genes que en la próstata normal dependen de andrógenos.

RESUMEN

Carcinoma de próstata

- El carcinoma de próstata es un cáncer frecuente en ancianos de 65 a 75 años de edad. La enfermedad agresiva y clínicamente significativa es más frecuente en norteamericanos de raza negra que en los de raza blanca, mientras que las lesiones ocultas sin trascendencia clínica aparecen con una frecuencia similar en ambas razas.
- El carcinoma de próstata varía de una lesión poco activa que nunca causará daños al paciente a un tumor agresivo y mortal.
- Las mutaciones adquiridas más frecuentes en los carcinomas de próstata son los genes de fusión *TPRSS2-ETS* y las mutaciones que activan la vía de señalización *PI3K/AKT*.
- Los carcinomas de próstata surgen con mayor frecuencia en la zona periférica exterior y pueden ser palpables en el tacto rectal, si bien actualmente muchos no son palpables.
- Microscópicamente, son adenocarcinomas con diferenciación variable. Las glándulas neoplásicas están revestidas por una sola capa de células.
- La clasificación del cáncer de próstata mediante el sistema de Gleason se correlaciona con el estadio anatomopatológico y el pronóstico.
- Los cánceres más localizados son clínicamente silentes y se detectan mediante el seguimiento de rutina de las concentraciones de PSA en los ancianos. Las metástasis óseas, a menudo osteoblásticas, son características del cáncer de próstata avanzado.
- La medición del PSA sérico es una prueba útil para el cribado del cáncer, aunque imperfecta, con tasas significativas de falsos resultados negativos y positivos. La evaluación de las concentraciones de PSA después del tratamiento tiene un gran valor en la vigilancia de la enfermedad progresiva o recidivante.

URÉTER, VEJIGA Y URETRA

La pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra están revestidos por urotelio. Por debajo de la mucosa está la lámina propia y, en una zona aún más profunda, la muscular propia (músculo detrusor), que compone la pared de la vejiga.

Uréter

La obstrucción de la unión pieloureteral (UPU), un trastorno congénito, da lugar a hidronefrosis. Normalmente, se manifiesta en la lactancia o la infancia y es mucho más frecuente en los niños. Es la causa más frecuente de hidronefrosis en ese grupo de edades (v. capítulo 13).

Los tumores malignos primarios del uréter siguen patrones similares al de otros que se originan en la pelvis renal, los cálices y la vejiga, y la mayor parte corresponden a carcinomas uroteliales.

La *fibrosis retroperitoneal* es una causa poco frecuente de estrechamiento u obstrucción ureteral que se caracteriza por un *proceso inflamatorio proliferativo fibroso que engloba las estructuras retroperitoneales y causa hidronefrosis*. Este trastorno se produce en personas de edad media o mayores y al menos una parte de los casos está relacionada con una entidad recién descrita en la que las elevaciones de la IgG4 sérica se asocian a lesiones fibrosas inflamatorias con células plasmáticas abundantes secretoras de IgG4 (v. capítulo 4). Las zonas afectadas son el páncreas, el retroperitoneo y las glándulas salivales, por mencionar solo algunas. Otros casos se asocian a la exposición a algunos fármacos (derivados de la ergotamina o bloqueantes adrenérgicos) o a enfermedades malignas (linfomas, carcinomas del aparato urogenital). Sin embargo, en la mayor parte de los casos no se detecta una causa evidente y se consideran primarios o idiopáticos (enfermedad de Ormond).

Vejiga urinaria

Afecciones no neoplásicas

Un *divertículo* de vejiga, o vesical, consiste en una evaginación a modo de bolsa desde la pared vesical. Los divertículos pueden ser congénitos, pero con mayor frecuencia son lesiones adquiridas que se desarrollan como consecuencia de la obstrucción uretral persistente causada, por ejemplo, por la HBP. Aunque la mayoría de los divertículos son pequeños y asintomáticos, a veces provocan estasis de la orina y predisponen a presentar infecciones.

La cistitis adopta muchas formas. En la mayoría de los casos, se debe a una inflamación aguda o crónica inespecífica de la vejiga. Los agentes etiológicos más frecuentes de la *cistitis bacteriana* son las bacterias coliformes. Los pacientes que reciben *fármacos antitumorales citotóxicos*, como la ciclofosfamida, a veces evolucionan con una *cistitis hemorrágica*. La infección por adenovirus también provoca una cistitis hemorrágica. Se definen algunas variantes diferenciadas de cistitis en función del aspecto morfológico o de la causa.

- La *cistitis intersticial* (es decir, el síndrome de dolor pélvico crónico) es una *forma persistente y dolorosa de cistitis crónica que se presenta con mayor frecuencia en mujeres*. Se caracteriza por dolor suprapúbico intermitente, a menudo intenso, polaquiuria, urgencia miccional, hematuria y disuria sin signos de infección bacteriana y hallazgos en la cistoscopia de fisuras y hemorragias puntiformes (glomerulaciones) en la mucosa vesical. Los hallazgos histológicos son inespecíficos. Más adelante, se puede presentar una fibrosis transmurales que provoca una vejiga contraída.
- La *malacoplakia* es más frecuente en la vejiga y es consecuencia de defectos de la función fagocítica o de degradación de los macrófagos, de manera que los fagosomas se sobrecargan con los productos bacterianos no digeridos. Los macrófagos tienen un citoplasma granular abundante lleno de fagosomas atestados de restos de partículas y membranas de las bacterias. Además, típicamente dentro de los macrófagos se observan concreciones mineralizadas de aspecto laminado que se producen por el depósito de calcio en los lisosomas aumentados de tamaño, lo que se conoce como *cuerpos de Michaelis-Gutmann*.
- La *cistitis polipoidea* es una afección inflamatoria que se produce como consecuencia de la irritación de la mucosa vesical, en la que el urotelio da lugar a proyecciones polipoideas amplias de aspecto bulboso debido al intenso edema submucoso. La cistitis polipoidea puede confundirse con el carcinoma urotelial papilar, tanto clínica como histológicamente.

En la vejiga pueden presentarse varias lesiones metaplásicas. Pueden crecer nidos de urotelio (*nidos de Brunn*) hacia la lamina

propia, y es posible que las células epiteliales centrales se diferencien en grado variable formando un revestimiento epitelial cúbico o cilíndrico (*cistitis glandular*), espacios quísticos llenos de un líquido transparente y revestidos por urotelio aplanado (*cistitis quística*) o células caliciformes de aspecto similar al de la mucosa intestinal (*metaplasia intestinal o de colon*). En respuesta a la lesión, el urotelio a menudo sufre una *metaplasia escamosa* que debe diferenciarse del epitelio escamoso rico en glucógeno que habitualmente se encuentra en el trigono de las mujeres.

Neoplasias malignas

El cáncer de vejiga es responsable aproximadamente del 7% de los cánceres y del 3% de las muertes por cáncer en EE. UU. La inmensa mayoría de los cánceres de vejiga (90%) son carcinomas uroteliales. El carcinoma de vejiga es más frecuente en hombres que en mujeres, en países desarrollados que en aquellos que se encuentran en vías de desarrollo y en el medio urbano que en el medio rural. Aproximadamente el 80% de los pacientes tienen entre 50 y 80 años. Los carcinomas epidermoides representan el 3-7% de los cánceres de vejiga en EE. UU., pero son mucho más frecuentes en los países en los que la esquistosomiasis urinaria es endémica. Normalmente, muestran queratinización extensa y casi siempre se asocian a irritación vesical e infección crónicas. Los adenocarcinomas de la vejiga son poco frecuentes e, histológicamente, son idénticos a los adenocarcinomas que se ven en el tubo digestivo. Algunos se originan a partir de restos del uraco en la cúpula de la vejiga o asociados a una metaplasia intestinal extensa.

PATOGENIA

Con pocas excepciones, el cáncer de vejiga no es una entidad familiar. Algunos de los factores más frecuentes implicados en la causa del carcinoma urotelial son el **tabaquismo**, **varios carcinógenos laborales** y las áreas endémicas de infecciones por *Schistosoma haematobium*, como Egipto. Los cánceres que se presentan en el contexto de las infecciones por esquistosomas se originan sobre una base de inflamación crónica, que, como se recordará, está relacionada con varios cánceres diferentes (v. capítulo 5). Se ha propuesto un modelo de carcinogénesis vesical en el que el tumor **se inicia por delecciones de genes supresores tumorales** en 9p y 9q, lo que lleva a la formación de tumores papilares superficiales, algunos de los cuales pueden adquirir mutaciones de *TP53* y evolucionar a formas invasivas. Una segunda vía, que posiblemente se desencadene con mutaciones *TP53*, provoca primero un carcinoma *in situ* (CIS) y después, con la pérdida del cromosoma 9, evoluciona a la invasión. Las alteraciones genéticas subyacentes a los tumores superficiales comprenden mutaciones del receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3) y activación de la vía Ras (de hecho, el cáncer de vejiga fue una de las primeras neoplasias malignas en el ser humano en las que se encontraron mutaciones activadoras del oncogén Ras), mientras que los tumores que invaden el músculo, menos frecuentes, a menudo tienen mutaciones con pérdida de función que afectan a *TP53* y a *RB*, el gen supresor tumoral del retinoblastoma.

MORFOLOGÍA

Se conocen dos lesiones precursoras diferentes que dan lugar al carcinoma urotelial infiltrante (fig. 17-15). La más frecuente es un tumor papilar no invasivo (fig. 17-16) y el otro es el CIS, que se describe a continuación. Aproximadamente en la mitad

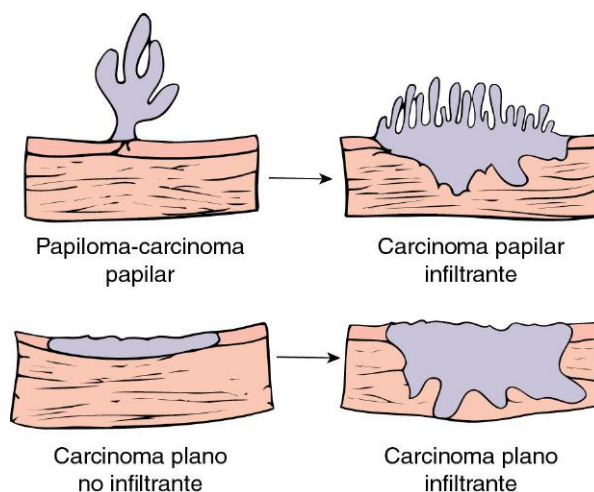


Figura 17-15 Lesiones precursoras de un carcinoma urotelial infiltrante.

de los pacientes con cáncer de vejiga infiltrante no se encuentra una lesión precursora. En esos casos, se supone que la lesión precursora ha desaparecido por el crecimiento del componente invasivo de grado alto.

Las neoplasias malignas uroteliales papilares no invasivas muestran varios niveles de atipia y se clasifican en función de su comportamiento biológico (tabla 17-2). El sistema de clasificación más frecuente organiza los tumores de la siguiente forma: 1) **papiloma**; 2) **neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (NUPBPM)**; 3) **carcinoma urotelial papilar de bajo grado**, y 4) **carcinoma urotelial papilar de alto grado** (fig. 17-17). Esas neoplasias malignas papilares exofíticas se deben diferenciar de un **papiloma urotelial invertido**, que es completamente benigno y no se asocia a un aumento de riesgo de desarrollar un carcinoma en el futuro.

El CIS se define por la presencia de células malignas según su estudio citológico, dentro de un urotelio plano (fig. 17-18). Al igual que el carcinoma urotelial papilar de grado alto, las células tumorales del CIS no tienen capacidad para cohesionar, lo que provoca la diseminación de las células malignas a través de la orina, donde pueden detectarse mediante citología. El



Figura 17-16 Cistoscopia de un tumor urotelial papilar con aspecto coraliforme dentro de la vejiga.

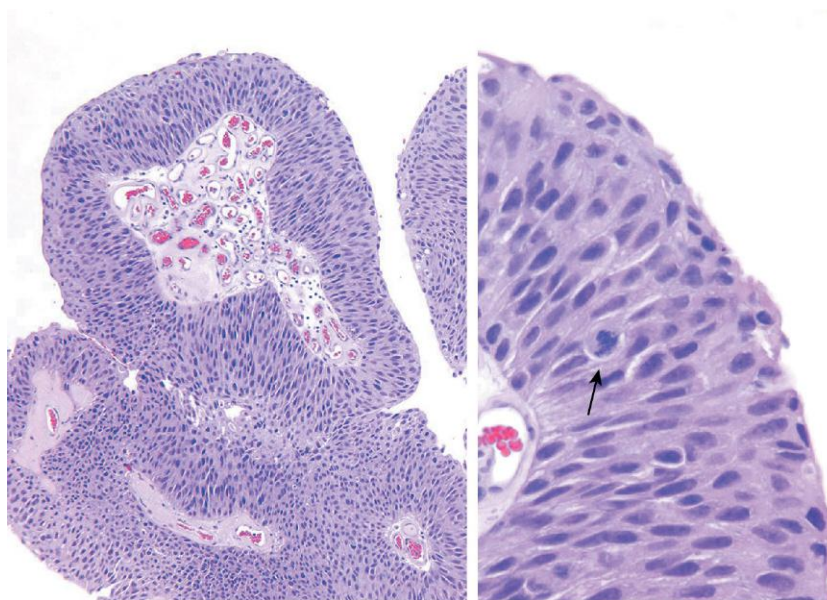


Figura 17-17 Carcinoma urotelial papilar no infiltrante de bajo grado. A mayor aumento (*derecha*) se muestran núcleos ligeramente irregulares con figuras mitóticas dispersas (*flecha*).

CIS suele ser multifocal y a veces afecta a la mayor parte de la superficie vesical, o se extiende hacia los uréteres y la uretra. Sin tratamiento, el 50-75% de los casos de CIS evolucionan a un cáncer que invadirá la capa muscular.

El **cáncer urotelial infiltrante** asociado al urotelial papilar (normalmente, de alto grado) o el CIS pueden invadir superficialmente la lamina propia o extenderse más profundamente hacia el músculo subyacente. La infraestimación de la extensión de la invasión en las muestras de biopsia es un problema significativo. **La extensión de la invasión y la diseminación (estadificación) en el momento del diagnóstico inicial es el factor pronóstico más importante.** Casi todos los carcinomas uroteliales infiltrantes son de alto grado.

Características clínicas

Los tumores vesicales se presentan con mayor frecuencia con *hematuria indolora*. Los pacientes con tumores uroteliales, con independencia de su grado, tienden a desarrollar tumores nuevos después de la escisión y en la recidiva pueden presentar un grado más alto. El riesgo de recidiva está relacionado con varios factores, como el tamaño del tumor, el estadio, el grado, la multifocalidad, el índice mitótico y la displasia y/o CIS asociados en la mucosa circundante. La mayoría de los tumores recidivantes se originan en localizaciones distintas de aquellas de la lesión original, a pesar de que comparten las mismas

anomalías clonales que las que tenía el tumor inicial. En consecuencia, se trata de recidivas verdaderas que se desarrollan por la diseminación e implantación de las células tumorales originales en lugares nuevos. Mientras que los carcinomas uroteliales papilares de alto grado se asocian con frecuencia a un carcinoma urotelial invasivo simultáneo o posterior, a menudo se produce la recidiva de neoplasias malignas uroteliales papilares de un grado más bajo, pero raras veces son infiltrantes (v. *tabla 17-2*).

El tratamiento del cáncer de vejiga depende del grado y del estadio del tumor, así como de si la lesión es plana o papilar. En los tumores papilares pequeños localizados que no son de alto grado, la resección transuretral inicial es suficiente tanto para establecer el diagnóstico como para realizar el tratamiento. Los pacientes con tumores que tienen un riesgo alto de recidiva o progresión habitualmente reciben inmunoterapia, consistente en la instilación intravesical de una cepa atenuada de un bacilo de la tuberculosis denominado bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Este provoca una reacción granulomatosa típica y, al hacerlo, también desencadena una respuesta inmunitaria antitumoral

Tabla 17-2 Neoplasias malignas papilares uroteliales no infiltrantes

Neoplasia maligna	Recidiva	Infiltración coexistente	Progresión	Muerte
Papiloma	Poco frecuente	No	Poco frecuente*	No
NUPBPM	30%	No	2%	No
CUPBG	45%	< 10%	8-10%	2-3%
CUPAG	45%	Hasta el 80%	30%	20%

CUPAG, carcinoma urotelial papilar de alto grado; CUPBG, carcinoma urotelial papilar de bajo grado; NUPBPM, neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno.

*Se han descrito casos poco frecuentes de progresión en pacientes inmunodeprimidos.

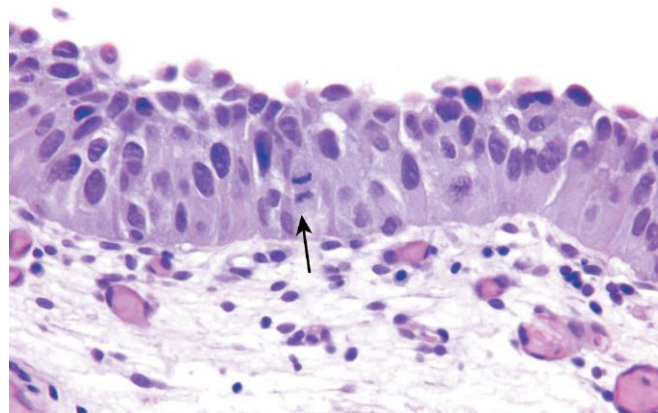


Figura 17-18 Carcinoma *in situ* (CIS) con núcleos hiper cromáticos aumentados de tamaño y una figura mitótica (*flecha*).

local que es muy eficaz. La recidiva tumoral debe vigilarse estrechamente mediante cistoscopias periódicas y citologías en orina durante el resto de la vida del paciente. La cistectomía radical suele reservarse para casos de: 1) tumores que invaden la muscular propia; 2) CIS o cáncer papilar de grado alto refractario a BCG, y 3) CIS que se extiende hacia la uretra prostática y desciende por los conductos prostáticos, donde el BCG no puede contactar con las células neoplásicas. El tratamiento del cáncer de vejiga avanzado consiste en quimioterapia, que puede ser paliativa pero no es curativa.

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) han complicado la existencia al ser humano durante siglos. En todo el mundo, se calcula que se producen aproximadamente 15 millones de casos nuevos de ETS cada año. De ellos, 4 millones son jóvenes de 15-19 años y 6 millones tienen entre 20 y 24 años. De las 10 enfermedades infecciosas principales que requieren la notificación a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en EE. UU., cinco — infección por clamidias, gonorrea, síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida), sífilis y hepatitis B— son ETS (tabla 17-3). En EE. UU., las dos ETS más importantes son el herpes genital y la infección genital por VPH, pero estos casos no es preciso notificarlos a los CDC. De estas

ETS, algunas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el VPH, la hepatitis B y la infección por *E. histolytica*, se describen en otros capítulos.

Sífilis

La sífilis, o lúes, es una infección venérea crónica causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Reconocida por primera vez como una epidemia en Europa en el siglo XVI como la gran viruela, la sífilis es una infección endémica en todo el mundo. En EE. UU., anualmente se describen aproximadamente 6.000 casos, aunque este número ha aumentado desde el año 2000. Por ejemplo, las sífilis primaria y secundaria en niñas de 10 años de edad y mayores aumentó de 0,8 a 1,5 casos por cada 100.000 niñas entre 2004 y 2009. La importante disparidad racial es evidente: la afectación es 30 veces mayor en afroamericanos que en caucásicos.

T. pallidum es un microorganismo de cultivo exigente, cuyo único huésped natural es el hombre. La fuente habitual de la infección es el contacto con las lesiones cutáneas o mucosas de la pareja sexual en las etapas iniciales (primaria o secundaria) de la sífilis. El microorganismo se transmite desde esas lesiones durante la actividad sexual a través de grietas diminutas de la piel o las mucosas en la pareja no infectada. En los casos congénitos, *T. pallidum* se transmite a través de la placenta desde la madre al feto, en particular durante las primeras etapas de la infección materna.

Tabla 17-3 Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual más importantes

Patógeno	Enfermedad asociada y distribución por sexos		
	Hombres	Ambos	Mujeres
Virus			
Virus herpes simple		Herpes primario y recidivante, herpes neonatal	
Virus de la hepatitis B		Hepatitis	
Virus del papiloma humano	Cáncer de pene (algunos casos)	Condilomas acuminados	Displasia y cáncer de cuello uterino, cáncer vulvar
Virus de la inmunodeficiencia humana		Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida	
Clamidias			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Uretritis, epididimitis, proctitis	Linfogranuloma venéreo	Síndrome uretral, cervicitis, bartolinitis, salpingitis y sus secuelas
Micoplasmas			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretritis		Cervicitis
Bacterias			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Epididimitis, prostatitis, estenosis uretral	Uretritis, proctitis, faringitis, infección gonocócica diseminada	Cervicitis, endometritis, bartolinitis, salpingitis y sus secuelas (infertilidad, embarazo ectópico, salpingitis de repetición)
<i>Treponema pallidum</i>		Sífilis	
<i>Haemophilus ducreyi</i>		Chancroide	
<i>Calymmatobacterium granulomatis</i>		Granuloma inguinal (donovanosis)	
<i>Shigella</i>	Enterocolitis*		
<i>Campylobacter</i>	Enterocolitis*		
Protozoos			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretritis, balanitis	Vaginitis	
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis*		
<i>Giardia lamblia</i>	Giardiasis*		

*Más importante en poblaciones de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres.

Datos actualizados a partir de Krieger JN: Biology of sexually transmitted diseases. Urol Clin North Am 11:15, 1984.

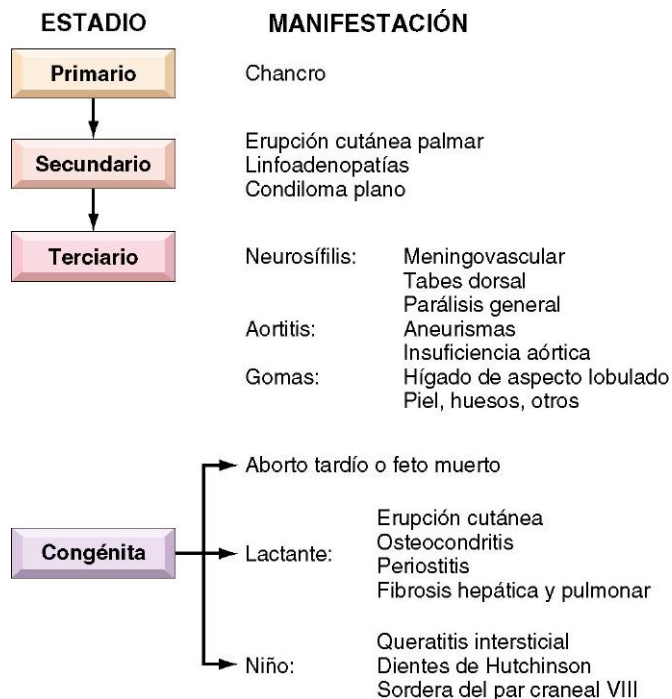


Figura 17-19 Manifestaciones variadas de la sífilis.

Una vez en el huésped, los organismos se diseminan con rapidez hasta lugares distantes utilizando los vasos linfáticos y sanguíneos, incluso antes de la aparición de las lesiones en el lugar de la inoculación primaria. Esta extensa diseminación es responsable de las manifestaciones tan variadas de la enfermedad (fig. 17-19), que se puede dividir en estadios primario, secundario y terciario en los adultos. Entre 9 y 90 días (media de 21 días) después de la infección aparece la lesión primaria, denominada *chancro*, en el punto de entrada de la espiroqueta. La diseminación sistémica de los microorganismos continúa durante este período, mientras que el huésped organiza una respuesta inmunitaria. Se forman dos tipos de anticuerpos: los que dan reacciones cruzadas con los componentes del huésped (anticuerpos no treponémicos) y los específicos frente a los antígenos del treponema. Sin embargo, esta respuesta humoral no erradica los microorganismos.

El chancro de la *sífilis primaria* se resuelve espontáneamente en un período de 4-6 semanas y después se desarrolla la *sífilis secundaria* en el 25% de los pacientes no tratados, aproximadamente. Las manifestaciones de la sífilis secundaria, descritas con mayor detalle más adelante, comprenden linfoadenopatías generalizadas y lesiones mucocutáneas variables. Las lesiones mucocutáneas de la sífilis tanto primaria como secundaria están plagadas de espiroquetas y son muy infecciosas. Al igual que el chancro, las lesiones de la sífilis secundaria se resuelven sin tratamiento antimicrobiano específico. En ese momento, se dice que los pacientes se encuentran en la *fase latente inicial de la sífilis*. El Public Health Service de EE. UU. restringe la definición de sífilis latente inicial al período de 1 año después de la infección. Las lesiones mucocutáneas pueden reaparecer durante esta fase de la enfermedad.

Los pacientes con sífilis no tratada pasan, a continuación, a una *fase latente* asintomática de la enfermedad. En un tercio de los casos aparecen síntomas nuevos en los 5-20 años siguientes. Esta fase sintomática tardía, o *sífilis terciaria*, está marcada por el desarrollo de lesiones en el aparato cardiovascular, el sistema nervioso central o, con menor frecuencia, en otros órganos. La

presencia de espiroquetas es más difícil de demostrar durante las etapas avanzadas de la enfermedad y la probabilidad de contagio es en esta fase mucho menor que en los estadios primario o secundario de la enfermedad. La sífilis es frecuente en los pacientes con VIH. Al igual que otras enfermedades genitales ulcerosas, la sífilis favorece la transmisión del VIH, el cual estimula la progresión de la sífilis.

MORFOLOGÍA

La lesión sífilítica patognomónica en el examen microscópico es una **endoarteritis proliferativa** con **infiltrado inflamatorio acompañante con células plasmáticas abundantes**. La endoarteritis tiene una función central en la lesión tisular en las localizaciones afectadas por la sífilis, pero aún desconocemos su patogenia. No disponemos de datos que indiquen que las espiroquetas causen daños directamente en los tejidos del huésped; por el contrario, se cree que la respuesta inmunitaria del huésped es responsable de la activación y proliferación de la célula endotelial, un proceso que representa el eje central de la endoarteritis y que, finalmente, desembocará en la fibrosis perivascular y el estrechamiento de la luz. La presencia de espiroquetas se puede demostrar con facilidad en las secciones histológicas de las lesiones iniciales, utilizando las tinciones de plata habituales (p. ej., tinciones de Warthin-Starry). Las áreas extensas de la lesión parenquimatosa en la sífilis terciaria dan lugar a la formación de un **goma**, una masa firme e irregular de tejido necrótico rodeada por tejido conjuntivo elástico. En el examen microscópico, se aprecia que el goma contiene una zona central de necrosis coagulativa rodeada por un infiltrado inflamatorio mixto compuesto por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos activados (células epitelioides), células gigantes ocasionales y una zona periférica de tejido fibroso denso.

Sífilis primaria

Típicamente, el chancro sífilítico es una lesión indurada y se ha denominado «chancro duro» para distinguirlo del «chancro blando» del chancroide causado por *Haemophilus ducreyi* (descrito más adelante). En los hombres, el chancro primario suele localizarse en el pene. En las mujeres, pueden aparecer varios chancros, normalmente en la vagina o en el cuello uterino. El chancro comienza con una pápula firme y pequeña que aumenta de tamaño gradualmente y, finalmente, produce una úlcera indolora de bordes bien definidos e indurados y una base húmeda y «limpia» (fig. 17-20). Los ganglios linfáticos regionales a menudo están ligeramente aumentados de tamaño y son de consistencia firme, aunque indoloros. El examen histológico de la úlcera revela el infiltrado inflamatorio linfocítico y plasmocítico habitual, así como cambios vasculares proliferativos, ya descritos. Incluso sin tratamiento, el chancro primario se resuelve en un período de varias semanas y forma una cicatriz sutil.

Sífilis secundaria

Las lesiones de la sífilis secundaria aparecen aproximadamente 2 meses después de la resolución del chancro. Las manifestaciones de la sífilis secundaria son variadas, pero normalmente comprenden una combinación de *linfoadenomegalias generalizadas* y varias *lesiones mucocutáneas*. Las lesiones cutáneas suelen seguir una distribución simétrica y pueden ser maculopapulares, descamativas o pustulosas. La *afectación de las palmas de las manos*

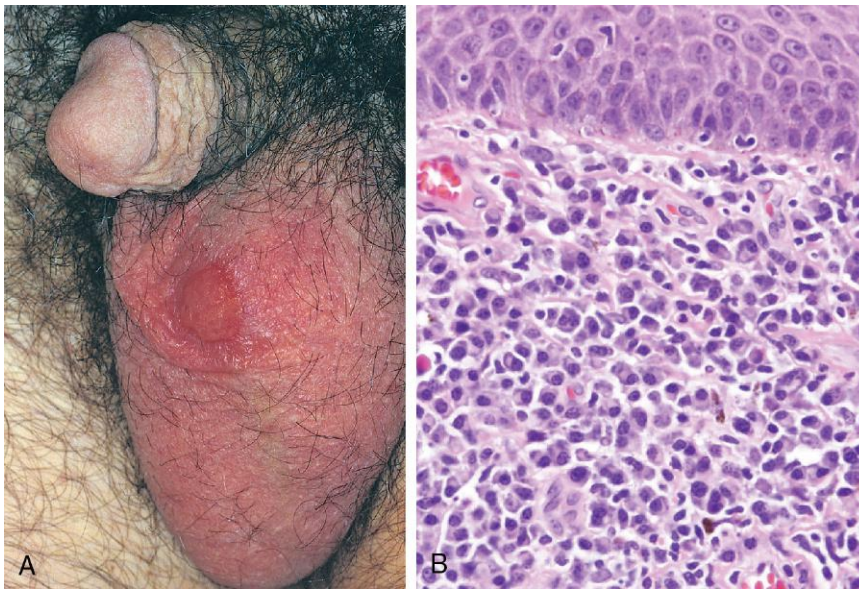


Figura 17-20 A. Chancro sífilítico en el escroto. Estas lesiones son típicamente indoloras a pesar de la presencia de la ulceración, y cicatrizan espontáneamente. B. Las características histológicas del chancro comprenden un infiltrado difuso de células plasmáticas por debajo del epitelio escamoso de la piel.

y de las plantas de los pies es frecuente. En las zonas de piel húmeda, como la región anogenital, la zona interna de los muslos y las axilas, pueden aparecer lesiones elevadas de base ancha, conocidas como *condilomas planos* (que no se deben confundir con los condilomas acuminados causados por el VPH [v. capítulos 18 y 23]). Pueden aparecer lesiones mucosas superficiales parecidas a los condilomas planos en cualquier zona, pero son especialmente frecuentes en la cavidad oral y en la faringe, así como en los genitales externos.

El examen histológico de las lesiones mucocutáneas que se presentan durante la fase secundaria de la enfermedad revela la *endoarteritis proliferativa* característica, que se acompaña de un *infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico*. Hay espiroquetas, a menudo abundantes, dentro de esas lesiones mucocutáneas. Por tanto, son contagiosas. El aumento de los ganglios linfáticos es más frecuente en el cuello y en las zonas inguinales. En su examen histológico, se observa la hiperplasia de los centros germinales acompañada por un número aumentado de células plasmáticas o, con menor frecuencia, granulomas o neutrófilos.

Las manifestaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria son hepatitis, nefropatía, enfermedad ocular (iritis) y alteraciones digestivas. Las lesiones mucocutáneas de la sífilis secundaria se resuelven en varias semanas, plazo en el que la enfermedad entra en su fase latente inicial, que durará aproximadamente 1 año. En cualquier momento de este período de latencia se puede producir la recidiva de las lesiones y las resultantes también serán muy infecciosas.

Sífilis terciaria

La sífilis terciaria se desarrolla aproximadamente en un tercio de los pacientes no tratados, normalmente tras un período de latencia de 5 años o más. Las complicaciones relacionadas con esta fase de la sífilis se dividen en tres categorías principales, sífilis cardiovascular, neurosífilis y la denominada sífilis terciaria benigna, que puede presentarse aislada o en combinación. La sífilis cardiovascular adopta la forma de una *aortitis sífilítica* y es responsable de más del 80% de los casos de enfermedad terciaria. Es mucho más frecuente en hombres que en mujeres. La morfología y el cuadro clínico de la aortitis sífilítica se describen más detalladamente en el capítulo 9. La *neurosífilis* es la causa del 10% de los casos de sífilis terciaria globalmente, pero se presenta con mayor frecuencia en personas con infección simultánea

por el VIH. Se comenta con más detalle en el capítulo 22. La sífilis terciaria «benigna» es una forma poco frecuente que se caracteriza por el desarrollo de gomas en varias localizaciones. La aparición de estas lesiones parece estar relacionada con el desarrollo de una hipersensibilidad diferida. *Las gomas son más frecuentes en los huesos, la piel y las mucosas de las vías respiratorias altas y de la boca, aunque pueden afectar a cualquier órgano. No suelen identificarse espiroquetas dentro de los gomas.* Estas lesiones, que en el pasado eran habituales, son muy poco comunes en la actualidad, gracias al desarrollo de antibióticos eficaces, como la penicilina. Actualmente, se observan, principalmente, en pacientes con sida.

Sífilis congénita

T. pallidum se puede transmitir a través de la placenta desde la madre infectada al feto en cualquier momento durante la gestación. *La probabilidad de transmisión es mayor durante las etapas inicial (primaria y secundaria) de la enfermedad, cuando las espiroquetas son más numerosas.* Como las manifestaciones de la enfermedad materna pueden ser sutiles, es obligado el estudio serológico rutinario de la sífilis en todas las gestaciones. Los estigmas de la sífilis congénita no suelen desarrollarse hasta después del cuarto mes de gestación. En ausencia de tratamiento, hasta el 40% de los fetos mueren intraútero, habitualmente después del cuarto mes. Entre 2003 y 2008, la incidencia de sífilis congénita aumentó en un 23% en EE. UU.

Las manifestaciones de la *sífilis congénita* comprenden feto muerto, sífilis infantil y sífilis congénita tardía. En los fetos muertos, las manifestaciones más frecuentes son *hepatomegalia, anomalías óseas, fibrosis pancreática y neumonitis*. El hígado a menudo muestra hematopoyesis extramedular e inflamación de los espacios portales. Las anomalías óseas consisten en inflamación y alteración de la unión osteocondral en los huesos largos y, ocasionalmente, resorción ósea y fibrosis de huesos planos de la bóveda craneal. Los pulmones pueden ser firmes y pálidos como consecuencia de la presencia de células inflamatorias y fibrosis de los tabiques alveolares (neumonía alba). La presencia de espiroquetas se demuestra con facilidad en las secciones tisulares. En la sífilis congénita la placenta está aumentada de tamaño, pálida y edematosa. En el examen microscópico se evidencia endoarteritis proliferativa con afectación de los vasos fetales, reacción mononuclear inflamatoria (vellositis) e inmadurez de las vellosidades.

Se llama *sífilis infantil* a la sífilis congénita de los lactantes nacidos vivos, que, clínicamente, se manifiesta en el momento del nacimiento o en los primeros meses de vida con rinitis crónica (respiración ruidosa) y lesiones mucocutáneas similares a las observadas en la sífilis secundaria en los adultos. Asimismo, puede haber alteraciones viscerales y óseas que se parecen a las observadas en los fetos muertos por esta causa.

El término *sífilis congénita tardía* se emplea para describir los casos de sífilis congénita no tratada de más de 2 años de evolución. Las manifestaciones clásicas se definen en la tríada de Hutchinson: incisivos centrales mellados, queratitis intersticial con ceguera y sordera por lesión del par craneal VIII. Otras alteraciones consisten en la deformidad tibial en «sable», causada por la inflamación crónica del periostio tibial, molares deformados («molar en mora»), meningitis crónica, coriorretinitis y gomas del hueso y del cartílago nasal, con la consecuente nariz en «silla de montar».

Pruebas serológicas de la sífilis

Aunque se han desarrollado pruebas para el estudio de la sífilis basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), la serología sigue siendo la base del diagnóstico. Las pruebas serológicas consisten en análisis de anticuerpos no treponémicos y antitreponémicos. Los primeros miden el anticuerpo frente a cardiolipina, un antígeno que está presente en los tejidos del huésped y en la pared celular del treponema. Esos anticuerpos se detectan mediante la prueba de reagin plasmática rápida (RPR) y la Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Las pruebas de anticuerpos no antitreponémicos son normalmente positivas a las 4-6 semanas de infección y son fuertemente positivos en la fase secundaria de la infección. *No obstante, los resultados de las pruebas de anticuerpos no antitreponémicos pueden revertir y ser negativas durante la fase terciaria* o, por el contrario, a veces pueden ser persistentemente positivos en algunos pacientes después de un tratamiento satisfactorio. Hay otros dos aspectos sobre las pruebas de anticuerpos no treponémicos que conviene comentar:

- *Los resultados de las pruebas de anticuerpos no treponémicos a menudo son negativos durante las etapas iniciales de la enfermedad, incluso en presencia de un chancro primario.* Por tanto, durante este período, la visualización directa de las espiroquetas en el microscopio de campo oscuro o de inmunofluorescencia puede ser la única forma de confirmar el diagnóstico.
- *Hasta el 15% de los resultados positivos de la prueba VDRL no están relacionados con la sífilis.* Estos falsos resultados positivos, que pueden ser agudos (temporales) o crónicos (persistentes), son más frecuentes con la edad y se asocian a varias afecciones, incluido el síndrome por anticuerpos antifosfolípidos (v. capítulo 3).

Las pruebas de anticuerpos antitreponémicos también se vuelven positivas dentro de las primeras 4-6 semanas después de la infección pero, a diferencia de las pruebas de anticuerpos no treponémicos, normalmente se mantienen positivas indefinidamente, incluso después del éxito del tratamiento. *Con estas pruebas se obtienen resultados intensamente positivos prácticamente en todos los casos de sífilis secundaria, si bien no se recomiendan como pruebas de cribado porque siguen siendo positivas después del tratamiento y tienen una elevada tasa de falsos resultados positivos (aproximadamente del 2%) en la población general.*

La respuesta serológica puede ser diferida, exagerada (falsos resultados positivos) o ausente en pacientes con sífilis e infección simultánea por el VIH. Sin embargo, estas pruebas siguen siendo útiles en la mayoría de los casos para establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de la sífilis en pacientes con sida.

RESUMEN

Sífilis

- La sífilis se debe a *T. pallidum* y consta de tres etapas. En la sífilis primaria se desarrolla una lesión indolora denominada chancro en los genitales externos, junto al aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales. La sífilis secundaria se manifiesta con linfadenopatías generalizadas y lesiones mucocutáneas, que pueden ser maculopapulares o adoptar la forma de lesiones planas elevadas, conocidas como condilomas planos. La sífilis terciaria puede causar aortitis proximal e insuficiencia aórtica. Puede afectar al cerebro, a las meninges y a la médula espinal o provocar lesiones granulomatosas focales denominadas gomas, que afectan a varios órganos.
- La sífilis congénita se debe a la transmisión de las espiroquetas desde la madre, principalmente en las etapas primaria y secundaria de la enfermedad materna. Puede provocar un feto muerto o la diseminación de las lesiones tisulares hacia el hígado, el bazo, los pulmones, los huesos y el páncreas.
- En el examen histológico, la mayoría de las lesiones sifilíticas muestran una endoarteritis proliferativa y un infiltrado inflamatorio con células plasmáticas abundantes. Los gomas tienen una zona central de necrosis rodeada por infiltrados linfoplasmocíticos y células epitelioides.
- El pilar diagnóstico es el estudio serológico. Las pruebas de anticuerpos no treponémicos (VDRL y RPR) suelen ser positivas en la enfermedad inicial, pero pueden ser negativas en la enfermedad avanzada. Los resultados de las pruebas de anticuerpos específicos de treponema son positivos más tarde y se mantienen positivos indefinidamente. También pueden identificarse treponemas mediante el examen microscópico de las lesiones primarias y secundarias.

Gonorrea

La gonorrea es una infección de transmisión sexual causada por *Neisseria gonorrhoeae*, que afecta a la vía urinaria baja. La gonorrea ocupa el segundo lugar en frecuencia, después de la infección por clamidias, entre las infecciones del aparato genitourinario (descritas más adelante) que forman parte de las enfermedades de declaración obligatoria en EE. UU. Se calcula que cada año se producen en ese país 650.000 casos nuevos, por lo que sigue siendo un problema importante de salud pública. La gravedad de las infecciones gonocócicas ha aumentado con la aparición de cepas de *N. gonorrhoeae* que son resistentes a varios antibióticos.

El ser humano es el único reservorio natural de *N. gonorrhoeae*. Se trata de un microorganismo muy exigente que para diseminarse desde el lugar de infección requiere el contacto directo con la mucosa de una persona infectada, normalmente durante la actividad sexual. Las bacterias se unen inicialmente al epitelio de la mucosa, en particular al de tipo cilíndrico o transicional, utilizando varias moléculas de adhesión asociadas a la membrana y unas estructuras denominadas *fimbrias* (v. capítulo 8). Este tipo de unión impide que el microorganismo sea lavado indiscriminadamente por los líquidos corporales, como la orina o el moco endocervical. A continuación, el microorganismo puede penetrar a través de las células epiteliales para invadir los tejidos más profundos del huésped.

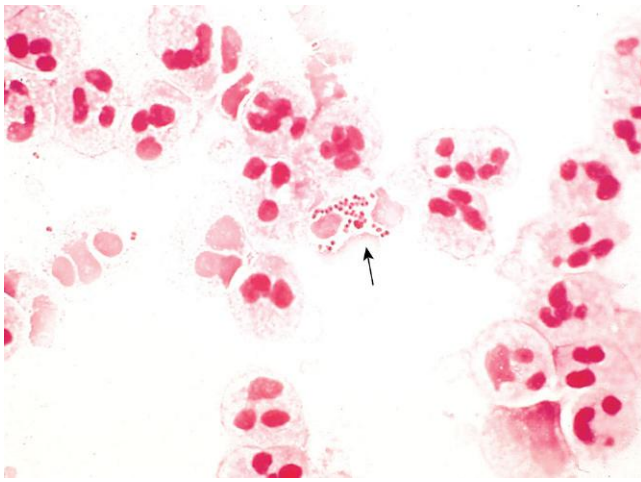


Figura 17-21 *Neisseria gonorrhoeae*. La tinción de Gram de la secreción uretral demuestra la presencia de los característicos diplococos intracelulares gramnegativos (flecha).

(Por cortesía de la Dra. Rita Gander, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGÍA

N. gonorrhoeae provoca una reacción inflamatoria supurada intensa. En los hombres, se manifiesta a menudo como una **secreción uretral purulenta**, con un meato uretral congestionado y edematoso. Los diplococos gramnegativos se identifican con facilidad, muchas veces dentro del citoplasma de los neutrófilos, utilizando la tinción de Gram del exudado purulento (fig. 17-21). La infección ascendente puede dar lugar al desarrollo de **prostatitis aguda**, **epididimitis** (fig. 17-22) u **orquitis**. Los abscesos pueden complicar los casos graves. Los exudados uretrales y endocervicales tienden a ser menos evidentes en las mujeres, aunque es bastante frecuente encontrar inflamación aguda de las estructuras



Figura 17-22 Epididimitis aguda causada por una infección gonocócica. El epidídimo está afectado por un absceso. A la derecha se observa un testículo normal.

adyacentes, como las glándulas de Bartolino. La infección ascendente que afecta al útero, las trompas de Falopio y los ovarios provoca una **salpingitis aguda**, que a veces se complica con abscesos tuboováricos. Después del proceso inflamatorio agudo se produce el desarrollo de tejido de granulación y cicatrización, con la consiguiente estenosis y otras deformaciones permanentes de las estructuras afectadas, lo que da lugar a una **enfermedad inflamatoria pélvica** (v. capítulo 18).

Características clínicas

En la mayoría de los hombres infectados, la gonorrea se manifiesta por *disuria*, *polaquiuria* y *exudado uretral mucopurulento*, que se presenta entre 2 y 7 días después de la infección inicial. El tratamiento con el antimicrobiano apropiado consigue la erradicación del microorganismo y la rápida resolución de los síntomas. Las infecciones no tratadas pueden ascender y afectar a la próstata, a las vesículas seminales, al epidídimo y a los testículos. Los casos no atendidos debidamente pueden complicarse con una estenosis uretral crónica y, los más avanzados, con una esterilidad permanente. Los hombres no tratados también pueden convertirse en portadores crónicos de *N. gonorrhoeae*.

Entre las mujeres, las infecciones agudas adquiridas durante las relaciones sexuales vaginales pueden ser asintomáticas o manifestarse con *disuria*, *dolor pélvico bajo* y *secreción vaginal*. Los casos no tratados se pueden complicar con una infección ascendente que provocará inflamación aguda de las trompas de Falopio (salpingitis) y de los ovarios. Se pueden desarrollar cicatrices en las trompas, con la consiguiente infertilidad y un aumento del riesgo de desarrollar un embarazo ectópico, en caso de gestación. La infección gonocócica del aparato genital superior puede diseminarse hacia la cavidad peritoneal, donde es posible que el exudado se extienda por el surco paracólico derecho hasta la cúpula del hígado y provoque una perihepatitis gonocócica. En función de la práctica sexual, otras localizaciones de la infección primaria en hombres y mujeres son la orofaringe y la zona anorrectal, con faringitis y proctitis resultantes, respectivamente.

La *infección diseminada* es mucho menos frecuente que la localizada. Se presenta en el 0,5-3% de los casos de gonorrea y es más frecuente en mujeres. Sus manifestaciones más habituales consisten en tenosinovitis, artritis y lesiones cutáneas pustulosas o hemorrágicas. La endocarditis y la meningitis son formas de presentación poco frecuentes. Las cepas que causan infección diseminada suelen ser resistentes a la acción lítica del complemento, pero algunos pacientes con deficiencias hereditarias de complemento son sensibles a la diseminación sistémica, con independencia de la cepa infectante.

La *infección gonocócica* se puede transmitir a los lactantes cuando atraviesan el canal del parto. El recién nacido afectado puede desarrollar infección purulenta de los ojos (oftalmía del recién nacido), una causa importante de ceguera en el pasado. La aplicación rutinaria de pomada antibiótica en los ojos de los recién nacidos ha reducido muchísimo este problema.

Para diagnosticar las infecciones gonocócicas, pueden emplearse tanto el cultivo como varias pruebas que detectan los ácidos nucleicos específicos del microorganismo. La ventaja del cultivo es que permite determinar la sensibilidad a antibióticos, si bien las pruebas de ácidos nucleicos son más rápidas y, quizá, más sensibles que el cultivo y se utilizan cada vez más.

RESUMEN

Gonorrea

- La gonorrea es una ETS frecuente que afecta al aparato genitourinario. El control de su diseminación requiere una respuesta inmunitaria eficaz mediada por el complemento.
- En los hombres, se produce una uretritis sintomática grave que puede extenderse hasta la próstata, el epidídimo y los testículos. En las mujeres, las lesiones iniciales del cuello uterino y la uretra son menos prominentes que las correspondientes en los hombres, pero la infección ascendente a las trompas de Falopio y a los ovarios puede causar cicatrices y deformaciones, con la consiguiente esterilidad.
- Las mujeres gestantes pueden transmitir la gonorrea a los recién nacidos durante su paso por el canal del parto.
- El diagnóstico puede establecerse mediante cultivo de los exudados, así como con técnicas de amplificación de ácidos nucleicos.

Uretritis y cervicitis no gonocócicas

La uretritis no gonocócica (UNG) y la cervicitis son las formas más frecuentes de ETS. Se han implicado varios microorganismos en la patogenia de la UNG y de la cervicitis, como *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *U. urealyticum* y *Mycoplasma genitalium*. Aparentemente, la mayoría de los casos se deben a *C. trachomatis*, microorganismo que parece ser la causa bacteriana más frecuente de ETS en EE. UU. Por su parte, *U. urealyticum* es la segunda causa más frecuente de UNG. A menudo, la gonorrea se acompaña de una infección por clamidias.

C. trachomatis es una pequeña bacteria gramnegativa, que está obligada a vivir en el interior de las células. Existe en dos formas. La forma infecciosa, el *microorganismo elemental*, es capaz de sobrevivir, aunque sea de forma limitada, en el entorno extracelular. Es captado por las células del huésped, principalmente mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor y, una vez en el interior de la célula, se diferencia en una forma metabólicamente activa que se denomina *microorganismo reticulado*. Utilizando las fuentes de energía disponibles de la célula huésped, esta forma reticulada se reproduce y forma, finalmente, cuerpos elementales nuevos capaces de infectar otras células. Preferentemente, infecta las células epiteliales cilíndricas.

Las infecciones por *C. trachomatis* se pueden asociar a una amplia variedad de presentaciones clínicas que son prácticamente indistinguibles de las causadas por *N. gonorrhoeae*. Por tanto, los pacientes pueden desarrollar epididimitis, prostatitis, enfermedad inflamatoria pélvica, faringitis, conjuntivitis, inflamación perihepática y, en las personas que practican sexo anal, proctitis. Asimismo, *C. trachomatis* causa linfogranuloma venéreo (LGV), descrito en la siguiente sección.

Las características clínicas y morfológicas de la infección por clamidias son prácticamente idénticas a las de la gonorrea, con la excepción del LGV. La infección primaria se caracteriza por una *secreción mucopurulenta en la que predominan los neutrófilos*. Los microorganismos no son visibles en las secciones teñidas con Gram. Al contrario de lo que sucede con el gonococo, *C. trachomatis* no se puede aislar con los medios de cultivo convencionales. La mejor forma de establecer el diagnóstico consiste en utilizar la amplificación de ácidos nucleicos en una muestra de orina. El cultivo puede hacerse a partir de una muestra genital obtenida con un hisopo, pero la orina no es una muestra válida. Las pruebas moleculares también son más sensibles que el cultivo. Otra manifestación importante de la infección por clamidias es la *artritis reactiva* (en el pasado conocida como

síndrome de Reiter), predominantemente en pacientes que son HLA-B27 positivos. Habitualmente, esta afección se manifiesta con una combinación de uretritis, conjuntivitis, artritis y lesiones mucocutáneas generalizadas.

RESUMEN

Uretritis y cervicitis no gonocócicas

- La UNG y la cervicitis son las formas más frecuentes de ETS. Una mayoría de los casos se deben a *C. trachomatis*, y el resto, a *T. vaginalis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium*.
- *C. trachomatis* es una bacteria intracelular gramnegativa que causa una enfermedad que, clínicamente, es indistinguible de la gonorrea en ambos sexos. Para el diagnóstico se requiere la detección de las bacterias por métodos moleculares. El cultivo con muestras obtenidas con hisopos es posible, pero se requieren técnicas especiales.
- En los pacientes que son HLA-B27 positivos, la infección por *C. trachomatis* puede causar artritis reactiva con conjuntivitis y lesiones mucocutáneas generalizadas.

Linfogranuloma venéreo

El LGV es una enfermedad ulcerosa crónica causada por algunas cepas de *C. trachomatis*, que son distintas de las que causan la UNG o la cervicitis, más frecuentes, que acabamos de describir. Se trata de una enfermedad esporádica en EE. UU. y Europa occidental, pero es endémica en algunas zonas de Asia, África, Caribe y Sudamérica. Como sucede en el granuloma inguinal (descrito más adelante), los casos esporádicos de LGV son más frecuentes en personas que tienen muchas parejas sexuales.

MORFOLOGÍA

El LGV se puede presentar como uretritis inespecífica, lesiones papulosas o ulcerativas que afectan a los genitales inferiores, linfadenopatías dolorosas inguinales y/o femorales que normalmente son unilaterales o proctocolitis. Las lesiones muestran una **respuesta inflamatoria mixta granulomatosa y neutrófila**. Con los métodos especiales de tinción se pueden ver cantidades variables de clamidias en el citoplasma de las células epiteliales o las células inflamatorias. La linfadenopatía regional es frecuente y normalmente aparece en los 30 días siguientes al momento en que se produce la infección. La afectación de los ganglios linfáticos se caracteriza por una reacción inflamatoria granulomatosa asociada a focos de necrosis de forma irregular e infiltrado neutrófilo (**abscesos estrellados**). Con el tiempo, la reacción inflamatoria da lugar a una fibrosis extensa, que puede provocar obstrucción y estenosis linfáticas locales, con el consiguiente **linfoedema**. También se pueden presentar estenosis rectales, en particular en las mujeres. En las lesiones activas, el diagnóstico de LGV puede establecerse al demostrar la presencia del microorganismo en las secciones de biopsia o los frotis del exudado. En los casos más crónicos, el diagnóstico se basa en la demostración de los anticuerpos frente a los serotipos adecuados de clamidia en el suero de los pacientes. También se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos.

Chancroide (chancro blando)

El chancroide, a veces llamado «tercera» enfermedad venérea (después de la sífilis y la gonorrea), es una infección ulcerosa aguda causada por *Haemophilus ducreyi*, un cocobacilo gram-negativo pequeño. La enfermedad es más frecuente en áreas tropicales y subtropicales, y es más prevalente en grupos de nivel socioeconómico inferior, especialmente en hombres que tienen contactos habituales con prostitutas. *El chancroide es una de las causas más habituales de úlceras genitales en África y en el sudeste asiático*, donde actúa como un cofactor importante para la transmisión de la infección por VIH. Parece que el chancroide es una entidad infradiagnosticada en EE. UU., ya que la mayoría de las clínicas que abordan las ETS no cuentan con instalaciones para aislar *H. ducreyi* y las pruebas de RCP no son de uso habitual.

MORFOLOGÍA

Entre 4 y 7 días después de la inoculación se desarrolla una **pápula eritematosa** dolorosa en los genitales externos. En los hombres, la lesión primaria suele producirse en el pene. En las mujeres, la mayoría de las lesiones se presentan en la vagina o la zona periuretral. A lo largo de varios días, la superficie de la lesión primaria se erosiona para producir una **úlcerica irregular**, que es más dolorosa en los hombres que en las mujeres. Al contrario de lo que sucede en el chancro primario de la sífilis, la úlcera del chancroide no está indurada y pueden verse varias lesiones. La base de la úlcera está cubierta por un exudado sucio, amarillo o gris. Los **ganglios linfáticos** regionales, en particular en la región inguinal, aumentan de tamaño y son dolorosos en el 50% de los casos 1-2 semanas después de la inoculación primaria. En los casos no tratados, los ganglios inflamados y aumentados de tamaño (bubones) pueden erosionar la piel suprayacente, con formación de úlceras crónicas con drenaje.

Microscópicamente, la úlcera del chancroide presenta una zona superficial de restos neutrófilos y fibrina, con una zona subyacente de tejido de granulación que contiene áreas de necrosis y vasos trombosados. Por debajo de la capa de tejido de granulación se aprecia un infiltrado inflamatorio linfoplasmocítico denso. En ocasiones, la presencia de los microorganismos cocobacilos se puede demostrar en muestras teñidas con Gram o plata, aunque a menudo quedan oscurecidos por el crecimiento de bacterias mixtas presentes con frecuencia en la base de la úlcera. El diagnóstico definitivo de chancroide requiere la identificación de *H. ducreyi* en un medio de cultivo especial que no es fácil de encontrar en los proveedores comerciales. Incluso cuando se puede usar este tipo de medio, la sensibilidad es menor del 80%. Por tanto, es frecuente que el diagnóstico se base solo en aspectos clínicos.

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal es una enfermedad inflamatoria crónica causada por *Calymmatobacterium granulomatis*, un cocobacilo encapsulado diminuto relacionado con el género *Klebsiella*. Esta enfermedad es poco frecuente en EE. UU. y Europa occidental, pero es endémica en áreas rurales de algunas regiones tropicales y subtropicales. Cuando se presenta en el entorno urbano, la

transmisión de *C. granulomatis* habitualmente se asocia a antecedentes de muchas parejas sexuales. Los casos no tratados se caracterizan por cicatrización extensa, a menudo asociada a obstrucción linfática y linfodema (elefantiasis) de los genitales externos. El cultivo del microorganismo es difícil y no es fácil disponer de métodos basados en RCP.

MORFOLOGÍA

El granuloma inguinal comienza como una lesión papulosa elevada que afecta al epitelio escamoso estratificado húmedo de los genitales. La lesión termina presentando ulceración, que se acompaña del desarrollo de tejido de granulación abundante, que adopta la forma de una masa indolora, blanda y protuberante. A medida que la lesión aumenta de tamaño, sus bordes se vuelven elevados e indurados. Pueden aparecer cicatrices desfigurantes en los casos no tratados, a veces asociadas a la formación de estenosis uretrales, vulvares o anales. Al contrario de lo que sucede en el chancroide, los ganglios linfáticos regionales no suelen resultar afectados o solo muestran cambios reactivos inespecíficos.

El examen microscópico de las lesiones activas demuestra la presencia de una hiperplasia epitelial intensa en los bordes de la úlcera, que a veces se parece a un carcinoma (**hiperplasia pseudoepiteliomatosa**). En la base de la úlcera y por debajo del epitelio circundante puede verse una mezcla de neutrófilos y células inflamatorias mononucleares. Los microorganismos se pueden demostrar en los frotis del exudado teñidos con Giemsa y corresponden a cocobacilos diminutos dentro de las vacuolas de los macrófagos (cuerpos de Donovan). También pueden usarse tinciones de plata (p. ej., tinción de Warthin-Starry) para demostrar el microorganismo.

RESUMEN

Linfogranuloma venéreo, chancroide y granuloma inguinal

- El LGV se debe a serotipos de *C. trachomatis* que son distintos de los que causan la UNG. El LGV se asocia a uretritis, lesiones ulcerosas genitales, linfadenopatía y afectación del recto. Las lesiones muestran inflamación tanto aguda como crónica y evolucionan a fibrosis, con el consiguiente linfodema y formación de estenosis rectal.
- La infección por *H. ducreyi* causa una infección genital aguda ulcerosa y dolorosa que se denomina *chancroide*. En muchos casos se ve afectación de los ganglios inguinales, con aumento de tamaño y ulceración. Las úlceras muestran una zona superficial de inflamación y necrosis aguda, con una área subyacente de tejido de granulación e infiltrado mononuclear. El diagnóstico se puede establecer mediante el cultivo del microorganismo.
- El *granuloma inguinal* es una ETS fibrosante crónica causada por *C. granulomatis*. La lesión papular inicial de los genitales se expande y se ulcera, con formación de una estenosis uretral, vulvar o anal en algunos casos. El estudio microscópico muestra tejido de granulación e hiperplasia epitelial intensa, que puede parecerse al patrón histológico de un carcinoma epidermoide. Los microorganismos son visibles a modo de cocobacilos intracelulares pequeños en el interior de macrófagos vacuolados (cuerpos de Donovan).

Tricomonirosis

T. vaginalis es un protozoo que se transmite por vía sexual y es una causa frecuente de vaginitis. La forma trofozoito se adhiere a la mucosa, donde causa lesiones superficiales. En las mujeres, la infección por *T. vaginalis* a menudo se asocia a la pérdida de bacilos de Döderlein productores de ácido. Puede cursar sin síntomas o asociarse a prurito y a una secreción vaginal amarilla, espumosa y profusa. La colonización uretral puede causar polaquiuria y disuria. La infección por *T. vaginalis* normalmente es asintomática en los hombres, pero en algunos casos se puede manifestar como una UNG. El microorganismo se puede demostrar en los frotis de raspados vaginales.

Herpes simple genital

El herpes genital es una ETS frecuente que, según se ha estimado, afecta a unos 50 millones de personas en EE. UU. Si bien los virus del herpes simple 1 (VHS-1) y 2 (VHS-2) pueden causar infecciones anogenitales u orales, la mayoría de los casos de herpes anogenital se deben al VHS-2. Sin embargo, *en los últimos años se ha detectado un incremento del número de infecciones genitales causadas por el VHS-1, en parte debido al aumento de la práctica del sexo oral*. La infección genital por VHS se puede presentar en cualquier persona sexualmente activa. Igual que sucede con otras ETS, el riesgo de infección está directamente relacionado con el número de contactos sexuales. Hasta el 95% de los hombres VIH positivos que mantienen relaciones sexuales con otros hombres son seropositivos para el VHS-1 y/o el VHS-2. El VHS se transmite cuando el virus entra en contacto con una superficie mucosa o con piel lesionada de un huésped susceptible. Este tipo de transmisión requiere el contacto directo con una persona infectada, ya que el virus se inactiva con facilidad a temperatura ambiente, en particular si se seca.

MORFOLOGÍA

Las lesiones iniciales de la infección genital por el VHS son **vesículas eritematosas dolorosas** que aparecen en la mucosa o la piel de los genitales inferiores y zonas extragenitales adyacentes. La zona anorrectal es una zona de infección primaria particularmente frecuente en los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres. Las alteraciones histológicas consisten en la presencia de **vesículas intraepiteliales** acompañadas por restos celulares necróticos, neutrófilos y células que albergan inclusiones víricas intranucleares características. La **inclusión de tipo A de Cowdry** clásica se ve como una estructura intranuclear homogénea de color morado claro, rodeada por un halo transparente. Las células infectadas suelen fusionarse para formar sincitios multinucleados. Las inclusiones se tiñen fácilmente con anticuerpos frente al VHS, lo que permite establecer el diagnóstico de la infección por el VHS de forma rápida y específica en secciones histológicas y frotis. Las pruebas inmunohistoquímicas han sustituido a la detección de la infección por el VHS mediante el estudio citológico en la mayoría de los casos, ya que esta última prueba es menos sensible y tiende a mostrar falsos resultados positivos.

Características clínicas

Como ya se ha comentado, tanto el VHS-1 como el VHS-2 pueden causar infecciones genitales u orales y ambos producen lesiones mucocutáneas primarias o recidivantes que son clínicamente indistinguibles. Las manifestaciones de la infección por

el VHS varían considerablemente, en función de si la infección es primaria o recidivante. La infección primaria por el VHS-2 a menudo provoca síntomas leves. En el episodio primario, las lesiones vesiculosas localmente dolorosas con frecuencia se acompañan de disuria, secreción uretral, aumento del tamaño y de la sensibilidad de los ganglios linfáticos locales, y manifestaciones sistémicas, como fiebre, dolores musculares y cefalea. El VHS se disemina activamente durante este período y sigue haciéndolo hasta que las lesiones mucosas han cicatrizado por completo. Los signos y síntomas pueden durar varias semanas durante la fase primaria de la enfermedad. Las recaídas son mucho más frecuentes con el VHS-1 que con el VHS-2, y normalmente son más leves y de menor duración que en el episodio primario. Igual que sucede en la infección primaria, el VHS se disemina mientras haya lesiones activas.

En los adultos inmunocompetentes, el herpes genital no pone en peligro la vida del sujeto, pero sí representa una amenaza grave en los pacientes inmunodeprimidos, en los que se puede desarrollar una enfermedad diseminada mortal. También es potencialmente mortal la *infección por herpes neonatal*, que se presenta en la mitad de los lactantes nacidos por vía vaginal de madres que presentan una infección primaria o recidivante por VHS genital. La infección vírica se adquiere durante el paso por el canal del parto y su incidencia ha aumentado conforme lo ha hecho la de la infección genital por VHS. *Las manifestaciones del herpes neonatal, que normalmente aparecen durante la segunda semana de vida, consisten en erupción cutánea, encefalitis, neumonitis y necrosis hepática*. Aproximadamente el 60% de los lactantes afectados fallecen por la enfermedad, con una importante morbilidad en la mitad de los supervivientes. El diagnóstico de laboratorio del herpes genital se basa en el cultivo del virus, aunque cabe señalar que la sensibilidad de esta técnica es baja, en especial en las lesiones recidivantes, y que disminuye rápidamente cuando las mismas comienzan a cicatrizar. También se dispone de pruebas de diagnóstico molecular, pero principalmente se usan para establecer el diagnóstico del herpes extragenital, en particular en caso de infecciones del sistema nervioso central.

Infección por el virus del papiloma humano

El VPH causa varios tipos de proliferaciones escamosas en el aparato genital, incluidos los condilomas acuminados, así como varias lesiones precancerosas que normalmente se transforman en carcinomas. Estas últimas afectan principalmente al cuello uterino (v. capítulo 18), pero también se presentan en el pene, la vulva y las amígdalas orofaríngeas. Los *condilomas acuminados*, también conocidos como verrugas venéreas, se deben a los tipos 6 y 11 del VPH. Las lesiones se presentan en el pene y también en los genitales femeninos, y no deben confundirse con los condilomas planos de la sífilis secundaria. La infección genital por VPH se puede transmitir al recién nacido durante el parto vaginal. En los lactantes afectados pueden aparecer papilomas recidivantes y potencialmente mortales en las vías respiratorias altas.

MORFOLOGÍA

En los hombres, los condilomas acuminados se presentan normalmente en el surco coronal o en la superficie interna del prepucio, donde su tamaño varía de lesiones sésiles pequeñas a proliferaciones papilares grandes que miden varios centímetros de diámetro. En las mujeres, se presentan habitualmente en la vulva. En el capítulo 18 se pueden ver algunos ejemplos del aspecto que muestran estas lesiones en el examen microscópico.

RESUMEN

Infecciones por el virus del herpes simple y el virus del papiloma humano

- El VHS-2 y, con menor frecuencia, el VHS-1 pueden causar infecciones genitales. La infección inicial (primaria) causa vesículas intraepiteliales eritematosas y dolorosas en la mucosa y la piel de los genitales externos, así como un aumento del tamaño de los ganglios linfáticos regionales. Las lesiones de repetición son más frecuentes con el VHS-1 que con el VHS-2 y, en general, menos dolorosas y más extensas que las primarias.
- En el examen histológico, las vesículas de la infección por el VHS contienen células necróticas y células gigantes multinucleadas fusionadas con inclusiones intranucleares (tipo A de Cowdry) que se tiñen con anticuerpos frente al virus.
- El herpes neonatal es potencialmente mortal y se presenta en niños nacidos de madres con herpes genital. Los lactantes afectados tienen herpes generalizado, a menudo asociado a encefalitis y a la consiguiente elevada tasa de mortalidad.
- El VPH causa muchas lesiones proliferantes en la mucosa genital, incluidos condilomas acuminados, lesiones precancerosas y cánceres infiltrantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bahrami A, Ro JY, Ayala AG: An overview of testicular germ cell tumors. Arch Pathol Lab Med 131:1267, 2007.
- Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al: Penile cancer: epidemiology, pathogenesis, and prevention. World J Urol 27:141, 2009. [Revisión sistemática de la literatura médica para evaluar la carcinogénesis del pene, los factores de riesgo y los mecanismos moleculares implicados.]
- Bushman W: Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin N Am 36:403, 2009.
- Centers for Disease Control, Prevention, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2006. MMWR Recomm Rep 55:1, 2006. [Excelente revisión actualizada, con recomendaciones terapéuticas.]
- Clark PE: Bladder cancer. Curr Opin Oncol 19:241, 2007. [Se revisan el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de vejiga superficial o avanzado.]
- Donovan B: Sexually transmitted infections other than HIV. Lancet 363:545, 2004. [Revisión clínica de las ETS.]
- Epstein JI: An update of the Gleason grading system. J Urol 183:433, 2010.
- Gori S, Porrozzzi S, Roila F, et al: Germ cell tumours of the testis. Crit Rev Oncol Hematol 53:141, 2005. [Revisión documentada de los factores predisponentes, de las características clínicas y del tratamiento de las neoplasias testiculares.]
- Hsing AW, Chokkalingam AP: Prostate cancer epidemiology. Front Biosci 11:1388, 2006.
- Loeb SA, Catalona WJ: Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Lett 249:30, 2007. [Excelente resumen de la utilización clínica del PSA.]
- Le BV, Schaeffer AJ: Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms. Urol Clin North Am 36:527, 2009. [Revisión reciente de la etiología, del diagnóstico, de los síntomas y del tratamiento de la prostatitis y de la cistitis intersticial, así como de los síndromes de dolor pélvico.]
- Lee PK, Wilkins KB: Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. Surg Clin North Am 90:99, 2010.
- Makorov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW: Biomarkers for prostate cancer. Annu Rev Med 60:139, 2009. [Revisión sobre el PSA y los posibles nuevos biomarcadores para el cáncer de próstata que se están evaluando.]
- Mitra AP, Cole RJ: Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. Annu Rev Pathol 4:251, 2008.
- Nelson WG, De Marzo AM, Yegnasubramanian S: Epigenetic alterations in human prostate cancers. Endocrinology 150:3991, 2009.
- Patel AK, Chapple CR: Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. Nat Clin Pract Urol 5:211, 2008. [En este artículo también se aclara la terminología utilizada para evaluar a los hombres con síntomas en la vía urinaria baja.]
- Rapley EA, Nathanson KL: Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. Curr Opin Genes Dev 20:225, 2010. [Actualización de los factores de riesgo hereditarios de los tumores de células germinales.]
- Shand RL, Gelmann EP: Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. Curr Opin Urol 16:123, 2006.
- Sulak PJ: Sexually transmitted diseases. Semin Reprod Med 21:399, 2003. [Exhaustiva revisión de las ETS.]

Página deliberadamente en blanco

Aparato genital femenino y mama

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

VULVA 681	Sangrado uterino anómalo 690	Enfermedad trofoblástica gestacional 701
Vulvitis 681	Lesiones proliferativas del endometrio y del miometrio 691	Mola hidatídica: completa y parcial 701
Trastornos epiteliales no neoplásicos 682	Hiperplasia endometrial 691	Mola invasiva 702
Liquen escleroso 682	Carcinoma endometrial 692	Coriocarcinoma gestacional 703
Liquen simple crónico 682	Pólipos endometriales 693	Tumor trofoblástico del lecho placentario 703
Tumores 683	Leiomioma 693	Preeclampsia/eclampsia (toxemia del embarazo) 703
Condilomas 683	Leiomiomasarcoma 694	MAMA 704
Carcinoma vulvar 683	TROMPAS DE FALOPIO 695	Cambios fibroquísticos 705
Enfermedad de Paget extramamaria 683	OVARIOS 695	Cambios no proliferativos 705
VAGINA 684	Quistes foliculares y lúteos 695	Cambios proliferativos 705
Vaginitis 684	Síndrome del ovario poliquístico 695	Relación entre cambios fibroquísticos y carcinoma de mama 706
Neoplasias malignas 684	Tumores del ovario 696	Procesos inflamatorios 707
Carcinoma epidermoide 684	Tumores del epitelio de superficie 696	Tumores de la mama 707
Adenocarcinoma de células claras 685	Tumores serosos 697	Fibroadenoma 707
Sarcoma botrioideo 685	Tumores mucinosos 697	Tumor filodes 707
CUELLO UTERINO 685	Tumores endometrioides 698	Papiloma intraductal 708
Cervicitis 685	Tumor de Brenner 698	Carcinoma 708
Neoplasia del cuello uterino 685	Otros tumores ováricos 698	Lesiones de la mama en el hombre 714
Carcinoma infiltrante del cuello uterino 687	Teratomas 698	Ginecomastia 714
Pólipo endocervical 689	ENFERMEDADES DEL EMBARAZO 700	Carcinoma 714
CUERPO DEL ÚTERO 689	Inflamaciones e infecciones de la placenta 701	
Endometritis 689	Embarazo ectópico 701	
Adenomiosis 689		
Endometriosis 689		

VULVA

Se denomina *vulva* a los genitales femeninos externos, incluidas la piel con pelo y la mucosa húmedas de esa región. Los trastornos vulvares son con mayor frecuencia inflamatorios, lo que determina que sean más incómodos que graves. Aunque son potencialmente mortales, los tumores malignos vulvares son poco frecuentes.

VULVITIS

Una de las causas más frecuentes de vulvitis es la inflamación reactiva en respuesta a estímulos exógenos, tanto irritantes (dermatitis irritante por contacto) como alérgenos (dermatitis

alérgica por contacto). Los traumatismos inducidos por rascado como consecuencia del «picor» (prurito) intenso asociado a menudo exacerban la afección primaria.

La dermatitis eczematosa irritante por contacto se manifiesta como pápulas y placas eritematosas, exudativas y costrosas, bien definidas (v. capítulo 23) y puede ser una reacción ante la orina, jabones, detergentes, antisépticos, desodorantes o alcohol. La dermatitis alérgica tiene un aspecto clínico similar y puede ser consecuencia de alergia a perfumes, aditivos de cremas, lociones y jabones, tratamientos químicos de la ropa y otros antígenos.

La vulvitis también puede deberse a infecciones, que, en este caso, a menudo son de transmisión sexual (v. capítulo 17). En Norteamérica, el más importante de esos agentes infecciosos es el virus del papiloma humano (VPH), el agente causante del condiloma acuminado y de la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN, del inglés *vulvar intraepithelial neoplasia*) (descrita más adelante); virus del herpes simple (VHS-1 o VHS-2), el agente

Mostramos nuestro agradecido reconocimiento a las aportaciones de los Dres. Susan Lester (enfermedades de mama) y Anthony Montag (enfermedades del aparato genital femenino).

del herpes genital con su erupción vesiculosa característica; *N. gonorrhoeae*, una causa de infección supurada de las glándulas vulvovaginales; *Treponema pallidum*, el patógeno de la sífilis, asociado al chancro primario en la zona de inoculación en la vulva, y *Candida*, también una causa potencial de vulvitis.

Una complicación importante de la vulvitis es la obstrucción de los conductos excretores de las glándulas de Bartolino. Este bloqueo puede dar lugar a la dilatación dolorosa de las glándulas (quiste de Bartolino) y la formación de abscesos.

TRASTORNOS EPITELIALES NO NEOPLÁSICOS

El epitelio de la mucosa vulvar puede sufrir tanto adelgazamiento atrófico como engrosamiento hiperplásico, a menudo en forma de liquen escleroso y liquen simple crónico, respectivamente.

Liquen escleroso

El liquen escleroso se caracteriza por el adelgazamiento de la epidermis, desaparición de las crestas interpapilares, degeneración hidrópica de las células basales, fibrosis de la dermis e infiltrado de células inflamatorias mononucleadas perivasculares, escasas (fig. 18-1). Aparece como placas blancas homogéneas (denominadas *leucoplasia*) o pápulas que pueden extenderse con el tiempo y fusionarse. Cuando se afecta toda la vulva, los labios se atrofian y endurecen ligeramente y se contrae el orificio vaginal. El liquen escleroso se presenta a cualquier edad, pero afecta con mayor frecuencia a las mujeres posmenopáusicas. La patogenia es indeterminada, pero la presencia de linfocitos T activados en el infiltrado inflamatorio subepitelial y el aumento de la frecuencia de trastornos autoinmunitarios en las mujeres afectadas son indicativos de una etiología autoinmunitaria. El liquen escleroso es benigno, si bien un pequeño porcentaje de mujeres (1-5%) con liquen escleroso sintomático desarrollan un carcinoma epidermoide vulvar.

Liquen simple crónico

El liquen simple crónico se caracteriza por engrosamiento epitelial (en particular, de la capa granulosa) e hiperqueratosis. Se observa aumento de la actividad mitótica en las capas basal y suprabasal, aunque no hay atipia epitelial (v. fig. 18-1). El infiltrado leucocítico de la dermis puede ser intenso en ocasiones. Esas modificaciones inespecíficas son consecuencia de la irritación crónica, a menudo causada por prurito relacionado con la dermatosis inflamatoria subyacente. El liquen simple crónico aparece como una zona de leucoplasia. Las lesiones aisladas no implican un aumento de la predisposición al cáncer, pero con frecuencia se detecta un liquen simple crónico en los márgenes de un cáncer de vulva establecido, por lo que se plantea la posibilidad de que exista una asociación con la enfermedad neoplásica.

El liquen escleroso y el liquen simple crónico pueden coexistir en áreas diferentes del organismo en la misma persona y ambas lesiones pueden adoptar la forma de leucoplasia. También pueden verse parches o placas blancas similares a los presentes en otras dermatosis benignas, como la psoriasis y el liquen plano (v. capítulo 23), así como en lesiones vulvares malignas como el carcinoma epidermoide *in situ* y

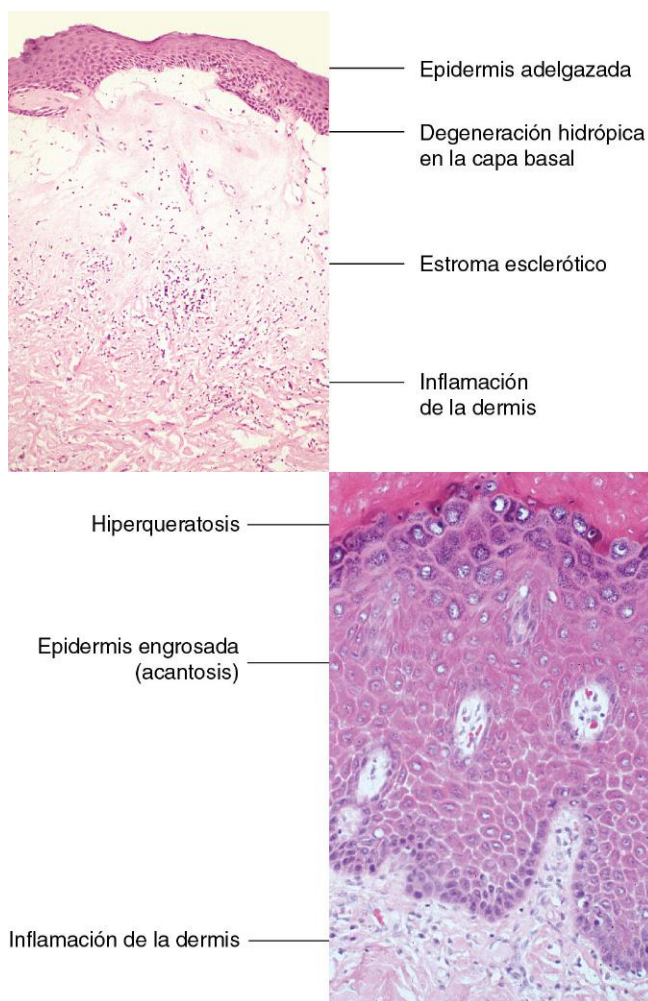


Figura 18-1 Imagen superior, liquen escleroso. Imagen inferior, liquen simple crónico. Se indican las características principales de ambas lesiones.

el carcinoma epidermoide infiltrante. En consecuencia, es necesario obtener una biopsia y realizar el correspondiente examen microscópico para distinguir esas lesiones de aspecto clínico similar.

RESUMEN

Trastornos epiteliales no neoplásicos

- El liquen escleroso se caracteriza por epitelio atrófico, normalmente con fibrosis de la dermis.
- El liquen escleroso comporta un ligero aumento de riesgo de desarrollo de un carcinoma epidermoide.
- El liquen simple crónico se caracteriza por epitelio engrosado (hiperplasia), normalmente con un infiltrado inflamatorio.
- Se debe obtener una biopsia de las lesiones de liquen escleroso y liquen simple crónico para la distinción definitiva entre ambas y otras causas de leucoplasia, como el carcinoma epidermoide vulvar.

TUMORES

Condilomas

El término *condiloma* es el nombre que se da a cualquier lesión vulvar verrugosa. Gran parte de estas lesiones se pueden clasificar en una de dos formas diferenciadas. Los *condilomas planos*, que en la actualidad no son tan frecuentes, son lesiones planas y húmedas, mínimamente elevadas, que se presentan en la sífilis secundaria (v. capítulo 17). Los *condilomas acuminados*, más frecuentes, pueden ser papilares y claramente elevados, o ligeramente planos y rugosos. Se pueden presentar en cualquier lugar de la superficie anogenital, en ocasiones como lesiones aisladas pero más a menudo son múltiples. Cuando se localizan en la vulva, varían de algunos milímetros a muchos centímetros de diámetro, y de color rosa-rojo o rosa-marrón (fig. 18-2). En el examen histológico, la característica celular distintiva es la coilocitosis, una alteración citopática que se caracteriza por la vacuolización del citoplasma perinuclear y perfiles nucleares arrugados, que es el signo característico de la infección por VPH (v. fig. 18-2, v. también capítulo 17). De hecho, existe una importante asociación entre los condilomas acuminados y el VPH de los subtipos 6 y 11. La transmisión del VPH puede ser venérea y se presentan lesiones idénticas en el hombre, en el pene y alrededor del ano. Las infecciones por los subtipos 6 y 11 del VPH comportan un

riesgo bajo de transformación maligna y, por tanto, los condilomas vulvares no suelen evolucionar a un cáncer.

Carcinoma vulvar

El carcinoma vulvar representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres del aparato genital femenino y se presenta, principalmente, en mujeres mayores de 60 años. En torno al 90% de los carcinomas son epidermoides y los demás son, sobre todo, adenocarcinomas o carcinomas basocelulares.

Parecen existir dos formas diferenciadas de carcinoma epidermoide vulvar. La forma menos frecuente está relacionada con las cepas de VPH de alto riesgo (especialmente, los subtipos 16 y 18 de VPH) y se presenta en mujeres de edad media, en particular fumadoras. De esta forma, el inicio del carcinoma está precedido por modificaciones precancerosas en el epitelio, que reciben el nombre de *neoplasia intraepitelial vulvar* (VIN). En la mayoría de las pacientes, esta evoluciona hasta grados superiores de atipia y, finalmente, sufre la transformación a carcinoma *in situ*. No obstante, la progresión a carcinoma infiltrante no es inevitable y, a menudo, tiene lugar después de muchos años. Los factores medioambientales, como el tabaquismo y la inmunodeficiencia, parecen aumentar el riesgo de este tipo de progresión.

En mujeres ancianas se presenta una segunda forma de carcinoma vulvar, que no se asocia a VPH, pero que, a menudo, está precedido por años de modificaciones epiteliales reactivas, principalmente un liquen escleroso. A menudo, el epitelio suprayacente no muestra los cambios citológicos típicos de la VIN, pero puede presentar atipia sutil de la capa basal y queratinización basal. Los tumores invasivos de esta forma tienden a ser bien diferenciados e intensamente queratinizados.

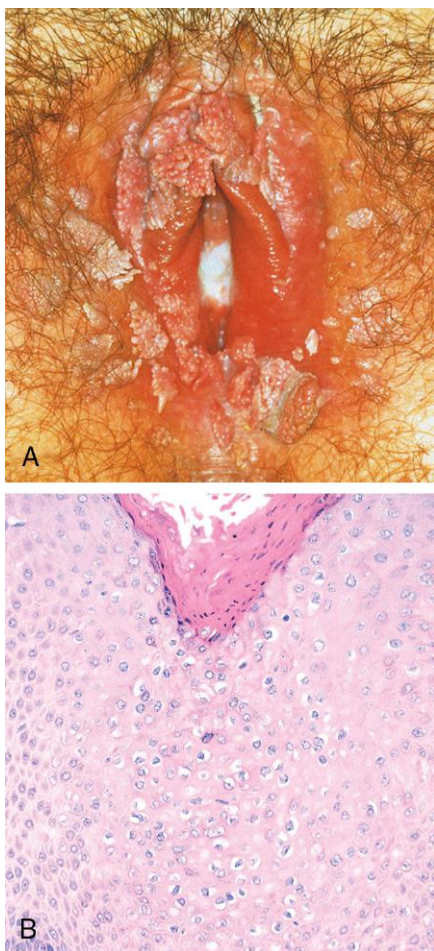


Figura 18-2 A. Condilomas vulvares abundantes. **B.** Las características histopatológicas de los condilomas acuminados comprenden acantosis, hiperqueratosis y vacuolización citoplasmática (coilocitosis, centro).

(A, por cortesía del Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.)

MORFOLOGÍA

La VIN y los carcinomas vulvares iniciales se manifiestan como áreas de **leucoplasia** en forma de parches blanquecinos de engrosamiento epitelial. En una cuarta parte de los casos, las lesiones son pigmentadas debido a la presencia de melanina. Con el tiempo, esas áreas se transforman en **tumores claramente exofíticos o endofíticos** ulcerados. Los tumores VPH positivos a menudo son multifocales y verrugosos, y tienden a ser **carcinomas epidermoides** poco diferenciados, mientras que los tumores VPH negativos normalmente son unifocales y, típicamente, se manifiestan como carcinomas epidermoides queratinizantes bien diferenciados.

Ambas formas de carcinoma vulvar tienden a mantenerse confinadas a su lugar de origen durante algunos años, pero, finalmente, se vuelven invasivas y se diseminan, normalmente hacia los ganglios regionales en primer lugar. El riesgo de metástasis se correlaciona con el tamaño del tumor y la profundidad de la invasión. Las mujeres con tumores menores de 2 cm de diámetro tienen una tasa de supervivencia del 90% a los 5 años de la resección radical, mientras que solo el 20% de las mujeres con estadios avanzados sobreviven a los 10 años.

Enfermedad de Paget extramamaria

La enfermedad de Paget es una proliferación intraepidérmica de células epiteliales malignas que se presenta en la piel vulvar o el pezón de la mama. No obstante, y a diferencia de la mama,

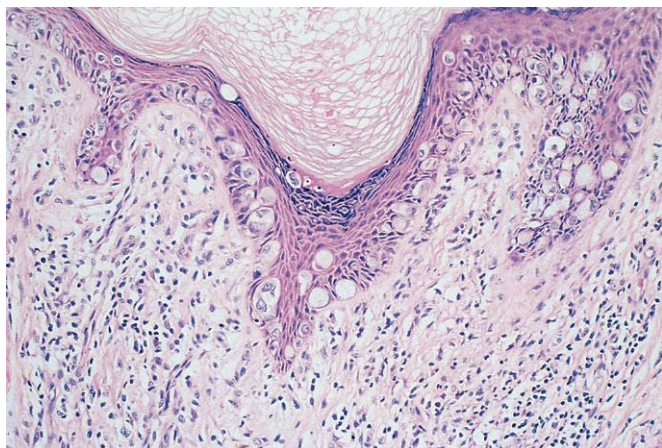


Figura 18-3 Enfermedad de Paget vulvar, con células tumorales grandes con abundante citoplasma claro disperso por toda la epidermis.

en la que la enfermedad de Paget se asocia prácticamente siempre a un carcinoma subyacente, la mayoría de los casos de la enfermedad de Paget vulvar (extramamaria) no muestra indicios de tumor subyacente demostrable. Por el contrario, las células de Paget en la vulva parecen originarse principalmente de las células progenitoras de la epidermis. Solo ocasionalmente, la enfermedad de Paget de esta localización se acompaña de un tumor subepitelial o submucoso que se origina en una estructura aneja, normalmente glándulas sudoríparas.

La enfermedad de Paget se manifiesta como una placa roja, descamativa y costrosa, cuyo aspecto puede ser similar al de una dermatitis inflamatoria. En el examen histológico, las células epitelioides grandes con citoplasma finamente granular, pálido

y abundante y vacuolas citoplasmáticas ocasionales infiltran la epidermis, de manera aislada y en grupos (fig. 18-3). La presencia de mucina, detectada con la tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS), es útil para distinguir la enfermedad de Paget del melanoma vulvar, que carece de mucina.

La enfermedad de Paget intraepidérmica puede persistir durante años, o incluso décadas, sin signos de invasión. No obstante, las células de Paget pueden invadir localmente y terminan produciendo metástasis cuando el tumor asociado afecta a los anejos cutáneos. Una vez que han aparecido las metástasis, el pronóstico es malo.

RESUMEN

Carcinoma epidermoide vulvar

- Los carcinomas epidermoides vulvares relacionados con el VPH suelen ser lesiones poco diferenciadas y, a veces, multifocales. A menudo, evolucionan a partir de una VIN.
- Los carcinomas epidermoides vulvares no relacionados con el VPH se presentan en mujeres mayores, normalmente son lesiones bien diferenciadas y unifocales, y a menudo se asocian a liquen escleroso u otras afecciones inflamatorias.

Enfermedad de Paget vulvar

- La enfermedad de Paget vulvar se caracteriza por una placa roja descamativa causada por la proliferación de células epiteliales malignas dentro de la epidermis. Normalmente, y a diferencia de la enfermedad de Paget en el pezón, no hay un carcinoma subyacente.
- La tinción positiva con PAS distingue las células de la enfermedad de Paget del melanoma.

VAGINA

En las mujeres adultas, la vagina raras veces es la localización de una enfermedad primaria. Con mayor frecuencia, se afecta de forma secundaria por un cáncer o por infecciones originadas en órganos adyacentes (p. ej., cuello uterino, vulva, vejiga o recto).

Afortunadamente, las anomalías congénitas de la vagina son poco frecuentes y consisten en entidades como ausencia total de la vagina, una vagina tabicada o doble (normalmente asociada a un cuello uterino también tabicado y, a veces, útero tabicado) y quistes congénitos laterales del conducto de Gartner, originados a partir de restos persistentes del conducto de Wolff.

VAGINITIS

La vaginitis es una afección relativamente frecuente que suele ser temporal y sin consecuencias clínicas. Se asocia a la producción de secreción vaginal (leucorrea). Se ha implicado la participación de una gran variedad de microorganismos, tanto bacterias como hongos y parásitos. Muchos son comensales normales que se vuelven patógenos solo en caso de diabetes, antibioterapia sistémica (que provoca la alteración de la flora microbiana normal), inmunodeficiencia, embarazo o aborto reciente. En los adultos, la gonorrea primaria de la vagina es poco frecuente. Hay otros microorganismos que conviene mencionar, ya que son patógenos frecuentes: *Candida albicans* y *Trichomonas vaginalis*. La vaginitis candidiásica (moniliosis)

se caracteriza por una secreción gelatinosa blanquecina. Este microorganismo forma parte de la flora vaginal normal en el 5% de las mujeres, de manera que la aparición de una infección sintomática casi siempre implica alguna de las influencias predisponentes mencionadas antes o la sobreinfección por una cepa nueva, más agresiva. *T. vaginalis* produce una secreción abundante, acuosa, gris o verde, en la que es posible identificar los parásitos con el microscopio. *Trichomonas* también pueden identificarse en el 10% de las mujeres asintomáticas, de modo que la infección activa normalmente se debe a la transmisión sexual de una cepa nueva.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Carcinoma epidermoide

El carcinoma epidermoide de la vagina es un cáncer muy poco frecuente que suele presentarse en mujeres mayores de 60 años de edad en presencia de unos factores de riesgo similares a los asociados a un carcinoma del cuello uterino (descrito más adelante). La neoplasia intraepitelial vaginal es una lesión precursora que casi siempre está relacionada con una infección por VPH. El carcinoma epidermoide infiltrante de la vagina se asocia a la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH en más de la mitad de los casos, presumiblemente como consecuencia de una VIN VPH positiva.

Adenocarcinoma de células claras

En 1970 se identificó el adenocarcinoma de células claras, un tumor muy poco frecuente, en un grupo de mujeres jóvenes cuyas madres habían tomado dietilestilbestrol durante el embarazo para prevenir el aborto. En los estudios de seguimiento se determinó que la incidencia de este tumor en personas expuestas al dietilestilbestrol en el útero era baja (menor de 1 caso por cada 1.000 individuos, aunque se trata de una cifra 40 veces mayor a la observada en población no expuesta). No obstante, dado que se trataba de un fármaco de uso general en aquel momento, parece asociarse a un riesgo persistentemente elevado de desarrollar cáncer en la población expuesta. Aproximadamente en un tercio de las mujeres expuestas aparecen inclusiones glandulares pequeñas o microquísticas en la mucosa vaginal. Esas lesiones benignas se ven como

focos rojos de aspecto granular que, en el examen histológico, aparecen revestidos por células secretoras de moco o cilíndricas ciliadas. Esta situación clínica se denomina *adenosis vaginal* y esas lesiones precursoras son el origen del adenocarcinoma de células claras.

Sarcoma botrioideo

El sarcoma botrioideo (rabdomyosarcoma embrionario) es una forma poco frecuente de cáncer vaginal primario que se manifiesta como masas polipoideas blandas. Normalmente se encuentra en lactantes y niñas menores de 5 años de edad. También puede presentarse en otras localizaciones, como la vejiga urinaria y las vías biliares. Esas lesiones se describen más detalladamente en el capítulo 20.

CUELLO UTERINO

La mayoría de las lesiones cervicales son inflamaciones relativamente banales (cervicitis), pero el cuello uterino también es el lugar en que se origina uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres de todo el mundo.

CERVICITIS

Las afecciones inflamatorias del cuello uterino son muy frecuentes y se asocian a secreción vaginal purulenta. La cervicitis se puede clasificar a su vez como infecciosa o no infecciosa, si bien la distinción es difícil por la presencia de flora vaginal normal, incluidos microorganismos casuales aerobios y anaerobios, estreptococos, estafilococos, enterococos y *Escherichia coli*.

Los más importantes son *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *T. vaginalis*, especies de *Candida*, *Neisseria gonorrhoeae*, VHS-2 (el agente causante del herpes genital) y algunos tipos de VPH, todos ellos de frecuente transmisión sexual. *C. trachomatis* es, con mucho, el patógeno implicado con más frecuencia, responsable de hasta el 40% de los casos de cervicitis que se encuentran en las consultas de enfermedades de transmisión sexual (ETS). Aunque menos habituales, cabe mencionar las infecciones herpéticas, ya que la transmisión de la madre al feto durante el parto puede dar lugar a una infección herpética sistémica grave, a veces mortal, en el recién nacido.

MORFOLOGÍA

La cervicitis inespecífica puede ser **aguda** o **crónica**. La **forma aguda**, relativamente poco frecuente, solo afecta a mujeres en el posparto y suele deberse a estafilococos o estreptococos. La cervicitis crónica consiste en inflamación y regeneración epitelial, procesos que, hasta cierto punto, son habituales en todas las mujeres en edad fértil. El epitelio cervical puede mostrar hiperplasia, así como cambios reactivos en las mucosas, tanto en la escamosa como en la cilíndrica. Finalmente, el epitelio cilíndrico sufre metaplasia escamosa.

Lo más habitual es detectar la cervicitis en una exploración rutinaria o por una leucorrea. El cultivo de la secreción debe interpretarse con cautela, ya que (como ya hemos comentado) prácticamente siempre encontraremos microorganismos comensales. Solo es útil la identificación de patógenos conocidos.

NEOPLASIA DEL CUELLO UTERINO

La mayoría de los tumores del cuello uterino son de origen epitelial y se deben a cepas oncogénicas del VPH. Durante el desarrollo, el epitelio cilíndrico del endocérnix uterino, secretor de moco, se une al epitelio escamoso que cubre el exocérnix uterino en el orificio cervical. Con el inicio de la pubertad, la unión escamosa-cilíndrica sufre una eversión, haciendo que el epitelio cilíndrico se haga visible en el exocérnix uterino. Las células cilíndricas expuestas sufrirán, finalmente, una metaplasia escamosa y formarán una región denominada *zona de transformación* (fig. 18-4).

PATOGENIA

El VPH, el agente causante de la neoplasia cervical, presenta tropismo por las células escamosas inmaduras de la zona de transformación. La mayoría de las infecciones por VPH son temporales y se eliminan en el plazo de meses, con una respuesta inflamatoria aguda y crónica. No obstante, persiste un grupo de infecciones, de las que algunas evolucionan a neoplasia intraepitelial cervical (CIN, del inglés *cervical intraepithelial neoplasia*), una lesión precursora a partir de la cual se desarrollan la mayoría de los carcinomas de cuello infiltrantes.

El VPH se detecta mediante métodos moleculares en casi todos los casos de CIN y carcinoma cervical. En consecuencia, los factores de riesgo importantes para el desarrollo de CIN

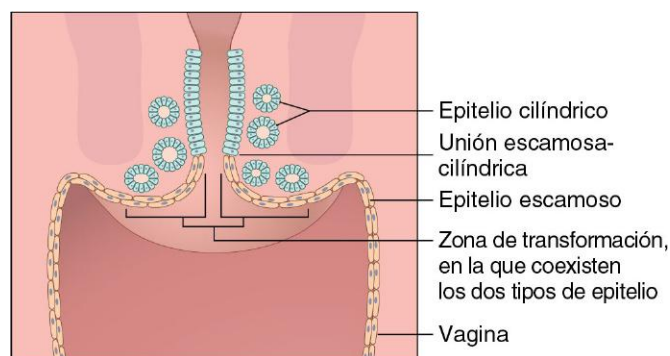


Figura 18-4 Desarrollo de la zona de transformación cervical.

y carcinoma infiltrante están relacionados directamente con la exposición al VPH y entre ellos se encuentran:

- Edad temprana en el momento de la primera relación sexual
- Muchas parejas sexuales
- Pareja masculina con varias parejas sexuales previas
- Infección persistente por cepas de VPH de alto riesgo

Aunque la infección por VPH afecta a las células escamosas más inmaduras de la capa basal, la replicación del ADN del VPH tiene lugar en las células escamosas suprayacentes, más diferenciadas. El ADN de estas células escamosas no se replica en este estadio de maduración, pero sí lo hace en las que están infectadas por el VPH como consecuencia de la expresión de dos oncoproteínas potentes codificadas por el genoma del VPH, denominadas E6 y E7. Ambas proteínas E6 y E7 se unen a dos supresores tumorales críticos, p53 y Rb, respectivamente, inactivándolos (v. capítulo 5). En consecuencia, se favorece el crecimiento y aumenta la susceptibilidad a otras mutaciones que, finalmente, podrían provocar carcinogénesis.

Los serotipos reconocidos de VPH se pueden clasificar como de alto o bajo riesgo, según su propensión a inducir carcinogénesis. La infección por VPH de alto riesgo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de una CIN o un carcinoma. Dos cepas de VPH de alto riesgo, los tipos 16 y 18, son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de CIN y carcinoma cervical. En general, las infecciones con serotipos de VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de persistir, lo que supone un factor de riesgo de progresión a carcinoma. Esos subtipos de VPH también muestran cierta propensión a integrarse en el genoma de la célula huésped, un paso que está vinculado con la progresión. Por su parte, las cepas de VPH de bajo riesgo (p. ej., tipos 6 y 11) se asocian al desarrollo de condilomas del aparato genital inferior (fig. 18-5) y no se integran en el genoma del huésped, con lo cual el ADN vírico del episoma permanece libre. A pesar de la importante asociación entre la infección por VPH y el cáncer del cuello uterino, la presencia del VPH no es suficiente para dirigir el proceso neoplásico. Como ya se ha comentado, varias lesiones precursoras de grado alto infectadas por el VPH no evolucionan a cáncer infiltrante. La progresión de las displasias cervicales a cánceres cervicales puede atribuirse a factores variados, como el estado inmunitario y hormonal o la infección simultánea por otros agentes de transmisión sexual. Más recientemente se han identificado mutaciones somáticas adquiridas en el gen supresor tumoral *LKB1* en más del 20% de los cánceres cervicales. El gen *LKB1* se identificó por primera vez como un gen mutado en el síndrome de Peutz-Jeghers, una afección autosómica dominante que se caracteriza por pólipos hamartomatosos en el aparato digestivo (v. capítulo 14) y un riesgo significativamente elevado de que se desarrollen procesos malignos epiteliales en varias localizaciones anatómicas, incluido el cuello uterino. Con frecuencia este gen también se encuentra inactivado en el cáncer de pulmón. La proteína *LKB1* es una serina-treonina cinasa que provoca la fosforilación y activación de la AMPK, un detector del metabolismo que, a su vez, regula el crecimiento celular a través del complejo mTOR.

Neoplasia intraepitelial cervical

La carcinogénesis relacionada con el VPH comienza con una alteración epitelial precancerosa que ya hemos descrito, la CIN, que suele preceder al desarrollo de un cáncer manifiesto al cabo de los años, a veces décadas. De acuerdo con esta idea, la CIN alcanza su incidencia máxima en torno a los 30 años de edad, mientras que el carcinoma infiltrante llega al máximo a los 45 años.

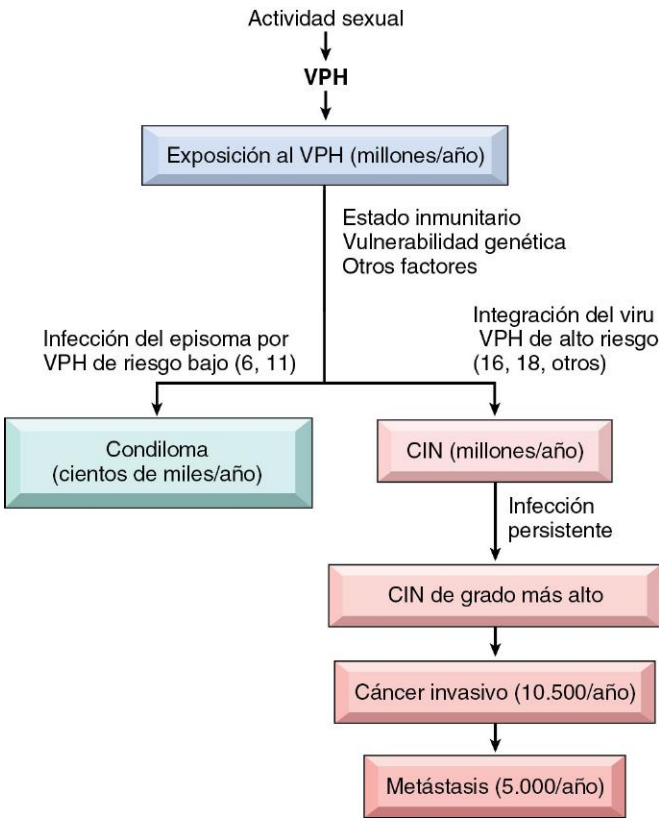


Figura 18-5 Posibles consecuencias de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). La progresión se asocia a la integración del virus y a la adquisición de nuevas mutaciones, como se comenta en el texto. CIN, neoplasia intraepitelial cervical.

Normalmente una CIN comienza como una displasia de grado bajo (CIN I) y evoluciona a displasia moderada (CIN II) y después grave (CIN III) con el tiempo, aunque se han descrito excepciones, y algunas pacientes presentan ya una CIN III cuando se diagnostica la afección por primera vez. En términos generales, cuanto mayor sea el grado de CIN, mayor será el de progresión. No obstante, cabe señalar que, en muchos casos, las lesiones de alto grado no evolucionan a cáncer e incluso pueden remitir. Como las decisiones sobre el tratamiento de la paciente son solo de dos tipos (es decir, observación frente a tratamiento quirúrgico), este sistema de clasificación de tres escalones se ha simplificado recientemente a solo dos, de forma que el estadio CIN I ha pasado a llamarse **lesión intraepitelial escamosa de bajo grado** (LSIL, del inglés *low-grade squamous intraepithelial lesion*) y los estadios CIN II y CIN III se han combinado en una sola categoría denominada **lesión intraepitelial escamosa de alto grado** (HSIL, del inglés *high-grade squamous intraepithelial lesion*). Como se presenta en la tabla 18-1, la decisión de tratar la HSIL y dejar en observación la LSIL se basa en las diferencias en la evolución natural de ambos tipos de lesiones.

Tabla 18-1 Evolución natural de las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL)

Lesión	Remisión	Persistencia	Evolucionan
LSIL (CIN I)	60%	30%	10% (a HSIL)
HSIL (CIN II, III)	30%	60%	10% (a carcinoma)*

CIN, neoplasia intraepitelial cervical; HSIL, SIL de alto grado; LSIL, SIL de bajo grado.
*Progresión a los 10 años.

Las lesiones precancerosas cervicales se asocian a anomalías identificadas en el estudio citológico (citología vaginal) que se pueden detectar mucho antes de que haya alteraciones visibles en la revisión macroscópica. La detección precoz de las variaciones displásicas es el objetivo de la citología vaginal, en la que se raspan células de la zona de transformación y se revisan con el microscopio. Hasta la fecha, la citología vaginal sigue siendo la prueba de cribado del cáncer de mayor éxito en la historia. En EE. UU., su aplicación ha disminuido de forma espectacular la incidencia de tumores cervicales infiltrantes a cerca de 12.000 casos anuales, con una mortalidad de aproximadamente 4.000 casos anuales. De hecho, el cáncer cervical ya no figura entre las primeras 10 causas de muerte por cáncer en mujeres en EE. UU. Paradójicamente, la incidencia de CIN ha aumentado hasta su cifra actual de más de 50.000 casos anuales. Ciertamente, el incremento de la detección ha contribuido a este aumento.

Recientemente, se ha introducido una vacuna tetravalente muy eficaz frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, con la que cabe esperar un descenso aún mayor de la frecuencia de verrugas genitales y cánceres cervicales asociados a esos serotipos de VPH. No obstante, a pesar de su eficacia, la vacuna no suplanta la necesidad de realizar un cribado rutinario del cáncer cervical: muchas mujeres con riesgo de desarrollar cáncer ya están infectadas y la vacuna protege solo frente a algunos de los muchos serotipos oncogénos de VPH.

MORFOLOGÍA

En la figura 18-6 se representan los tres estadios de la CIN. La **CIN I** se caracteriza por cambios displásicos en el tercio inferior del epitelio escamoso y cambios de coilocitos en las capas superficiales del epitelio. En la **CIN II**, la displasia se extiende hacia el tercio medio del epitelio y adopta la forma de retraso de la maduración de los queratinocitos. Asimismo, se asocia a cierta variación del tamaño de las células y del núcleo, a heterogeneidad de la cromatina nuclear y a la presencia de mitosis por encima de la capa basal que se extienden hacia el tercio medio del epitelio. La capa superficial de las células muestra una cierta diferenciación y, en ocasiones, los cambios de coilocitos descritos. La siguiente etapa, **CIN III**, se caracteriza por la pérdida casi completa de maduración, con una variación incluso

mayor del tamaño de la célula y del núcleo, la heterogeneidad de la cromatina, una orientación desordenada de las células y presencia de mitosis normales o anómalas. Esos cambios afectan prácticamente a todas las capas del epitelio. No se suelen encontrar alteraciones de coilocitos. Esas características histológicas se correlacionan con los aspectos histológicos que se muestran en la figura 18-7. Como ya se ha mencionado, para fines clínicos, la CIN se divide en LSIL (CIN I) y HSIL (CIN II y CIN III).

La CIN es asintomática y se solicita atención médica cuando el resultado de la citología vaginal es anómalo. Esos casos son vigilados mediante colposcopia, en la que se utiliza ácido acético para resaltar la localización de las lesiones y las áreas en las que se deben obtener las biopsias. Las mujeres con LSIL demostrada en la biopsia reciben tratamiento conservador con un seguimiento estricto, mientras que las que presentan HSIL son tratadas mediante resección quirúrgica (conización). Es obligado realizar citologías de seguimiento y la exploración física durante el resto de la vida de las pacientes con HSIL, ya que el riesgo de que desarrollen cáncer cervical, vulvar y vaginal asociado al VPH es permanente.

Carcinoma infiltrante del cuello uterino

Los carcinomas cervicales más frecuentes son carcinomas epidermoides (75%), seguidos por adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos mixtos (20%) y carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas (menos del 5%). Todos esos tipos de carcinomas se deben al VPH. Es interesante que la proporción relativa de adenocarcinomas haya aumentado en las últimas décadas debido a la disminución de la incidencia de carcinoma epidermoide infiltrante y a la detección insuficiente de las lesiones glandulares mediante citología vaginal.

El carcinoma epidermoide tiene una incidencia máxima en torno a los 45 años, entre 10 y 15 años después de la detección de una CIN precursora. Como ya se ha comentado, la progresión de la CIN a carcinoma infiltrante es variable e impredecible, y para que se produzca es preciso que se existan una infección por VPH y mutaciones en genes como *LKB*. Los factores de riesgo de progresión comprenden el tabaquismo y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este último dato indicaría la

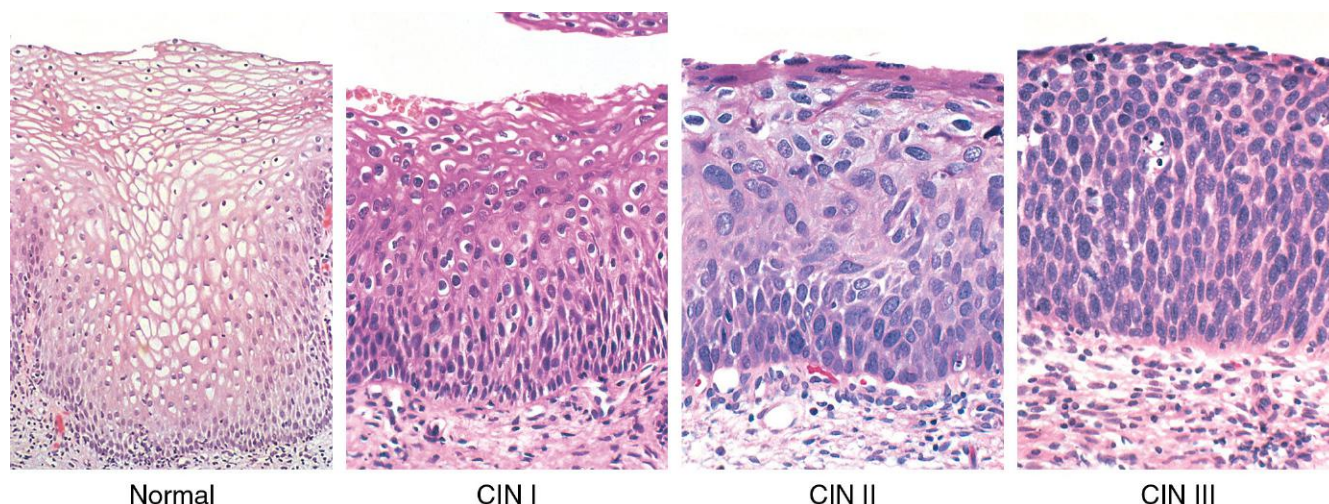


Figura 18-6 Espectro de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), con el epitelio escamoso normal como comparación: CIN I con atipia de coilocitos, CIN II con atipia progresiva en todas las capas del epitelio, y CIN III (carcinoma *in situ*) con atipia difusa y pérdida de maduración.

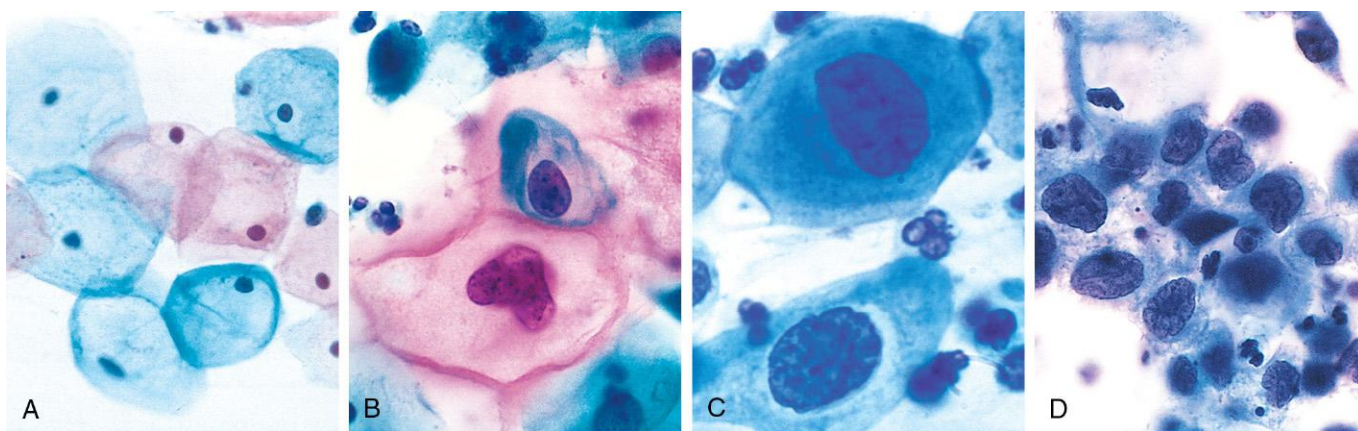


Figura 18-7 Características citológicas de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) en una citología vaginal. Las células escamosas superficiales se pueden teñir de rojo o de azul. **A.** Células epiteliales escamosas superficiales exfoliadas normales. **B.** CIN I (lesión intraepitelial escamosa de grado bajo, LSIL). **C y D.** CIN II y CIN III, respectivamente (ambas son lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto [HSIL]). Obsérvense la reducción del citoplasma y el aumento de la relación núcleo-citoplasma a medida que la lesión es mayor. Esta observación refleja la pérdida progresiva de diferenciación celular en la superficie de las lesiones cervicales a partir de las cuales se han exfoliado esas células (v. fig. 18-6).

(Por cortesía del Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

participación de la vigilancia inmunitaria en el mantenimiento de la CIN. Aunque los factores de riesgo pueden ayudar a estratificar a las pacientes que tienen probabilidades de evolucionar de CIN a carcinoma, la única forma fiable de vigilar la evolución de la enfermedad consiste en efectuar exploraciones físicas frecuentes, junto a una biopsia de las lesiones sospechosas.

3 mm de profundidad a más del 10% cuando la invasión es mayor de 3 mm. Salvo los excepcionales tumores que muestran diferenciación neuroendocrina, cuyo comportamiento siempre es agresivo, los carcinomas cervicales se clasifican en función de su grado de diferenciación escamosa.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas infiltrantes del cuello uterino se originan en la **zona de transformación** y varían de un foco microscópico de invasión estromal a tumores exofíticos macroscópicamente evidentes (fig. 18-8). Los tumores que afectan toda la circunferencia del cuello uterino y penetran en el estroma subyacente producen un **cuello uterino en barril**, que puede identificarse por palpación directa. La extensión hacia los tejidos blandos del parametrio puede fijar el útero a las estructuras pélvicas circundantes. La probabilidad de que se produzca la diseminación hacia los ganglios linfáticos pélvicos se correlaciona con la profundidad de la invasión tumoral y con la presencia de células tumorales en los espacios vasculares. El riesgo de metástasis aumenta desde menos del 1% en los tumores menores de

Curso clínico

El cáncer cervical infiltrante se observa con mayor frecuencia en mujeres que nunca se han sometido a una citología vaginal o que no han acudido a consulta para realizarse un cribado durante muchos años. En tales casos, el cáncer cervical a menudo es sintomático, y las pacientes solicitan asistencia médica por presentar un sangrado vaginal inesperado, leucorrea, coito doloroso (dispareunia) o disuria. El tratamiento es quirúrgico, mediante histerectomía y disección de ganglios linfáticos. Los carcinomas microinfiltrantes se pueden tratar mediante conización. La mortalidad se relaciona, principalmente, con el estadio tumoral y, en el caso de los carcinomas neuroendocrinos, con el tipo celular. La mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada fallecen como consecuencia de la invasión local más que por las metástasis a distancia. En concreto, la insuficiencia renal que deriva de la obstrucción vesical y los uréteres es una causa de muerte frecuente.

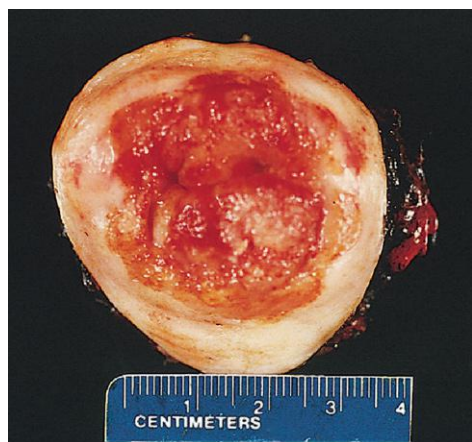


Figura 18-8 Orificio cervical con un carcinoma cervical exofítico e infiltrante que afecta a toda la circunferencia.

RESUMEN

Neoplasia cervical

- Los factores de riesgo de carcinoma cervical están relacionados con la exposición al VPH, como una edad temprana en el momento de la primera relación sexual, muchas parejas sexuales y otros factores, como el tabaquismo y la inmunodeficiencia.
- Casi todos los carcinomas cervicales se deben a infecciones por el VPH, en particular por los tipos de alto riesgo 16, 18, 31 y 33. La vacuna frente al VPH es eficaz en la prevención de la infección por los tipos 16 y 18.
- El VPH expresa proteínas E6 y E7 que inactivan los supresores tumorales p53 y Rb, respectivamente, con el consecuente aumento de la proliferación celular y la depresión de la

apoptosis inducida por el daño del ADN. También participa la pérdida del gen *LKB1*.

- En las displasias cervicales de alto grado (CIN II y III), el VPH se incorpora al genoma de la célula huésped.
- No todas las infecciones por VPH evolucionan a CIN III o a carcinoma infiltrante. La evolución en el tiempo desde la infección a la enfermedad invasiva normalmente dura 10 años o más. En general, el riesgo de progresión es proporcional al grado de displasia.
- La citología vaginal es una herramienta de cribado muy eficaz para la detección de la displasia y del carcinoma cervical, y su uso ha reducido mucho la incidencia de carcinoma cervical.

CUERPO DEL ÚTERO

El cuerpo del útero está formado por mucosa endometrial y el músculo liso miometrial subyacente. A continuación, se describen los trastornos más frecuentes y significativos del útero.

ENDOMETRITIS

La inflamación del endometrio se clasifica como aguda o crónica, en función de si predomina la respuesta de los neutrófilos o la linfoplasmodioma, respectivamente. En general, para establecer el diagnóstico de la endometritis crónica es preciso identificar células plasmáticas, ya que es normal observar linfocitos en el endometrio.

A menudo, la endometritis es consecuencia de la enfermedad inflamatoria pélvica y, con frecuencia, se debe a *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. El examen histológico demuestra un infiltrado neutrófilo en la zona superficial del endometrio y las glándulas, que coexiste con el infiltrado linfoplasmodioma estromal. Los folículos linfoides prominentes son más frecuentes en caso de infección por clamidias. La tuberculosis causa una endometritis granulomatosa, asociada con frecuencia a salpingitis y peritonitis tuberculosas. Aunque en EE. UU. se observa principalmente en personas inmunodeprimidas, la endometritis tuberculosa es frecuente en países en los que la tuberculosis es endémica, por lo que debe incluirse en el diagnóstico diferencial de la enfermedad inflamatoria pélvica en mujeres que han emigrado recientemente desde áreas endémicas.

La endometritis también se puede deber a productos de la concepción retenidos, como consecuencia de un aborto o un parto, o a la presencia de un cuerpo extraño, como un dispositivo intrauterino. El tejido o los cuerpos extraños retenidos actúan como un nido de infección ascendente por la flora vaginal o intestinal. La retirada del tejido o cuerpo extraño agresor habitualmente consigue resolver la situación.

Clínicamente, todas las formas de endometritis se pueden manifestar con fiebre, dolor abdominal y anomalías menstruales. Además, se observa un aumento de riesgo de esterilidad y embarazo ectópico como consecuencia del daño y de la cicatrización de las trompas de Falopio.

ADENOMIOSIS

La *adenomiosis* consiste en el crecimiento de la capa basal del endometrio hacia el miometrio. Se encuentran nidos de estroma endometrial, glándulas o ambos en la zona profunda del miometrio entremezclados con los haces musculares. La presencia de

Pólipo endocervical

Los pólipos endocervicales son masas polipoideas benignas que hacen protrusión desde la mucosa endocervical (a veces a través del exocérvis uterino). Pueden medir hasta varios centímetros, son blandos y ceden a la palpación, con una superficie brillante y homogénea con espacios quísticos dilatados subyacentes llenos de secreciones mucinosas. El epitelio de la superficie y el revestimiento de los quistes subyacentes están formados por las mismas células cilíndricas secretoras de moco que revisten el canal endocervical. El estroma es edematoso y puede contener células mononucleadas dispersas. La inflamación crónica superpuesta puede provocar metaplasia escamosa y ulceraciones del epitelio suprayacente. Es posible que estas sangren, por lo que son motivo de preocupación, pero no tienen potencial maligno.

tejido endometrial aberrante induce la hipertrofia reactiva del miometrio, lo que da lugar a un útero aumentado de tamaño y globuloso, a menudo con una pared uterina engrosada. Como las glándulas de la adenomiosis derivan del estrato basal del endometrio, no presentan el sangrado cíclico. No obstante, una adenomiosis intensa puede producir menorragias, dismenorrea y dolor pélvico antes del inicio de la menstruación.

ENDOMETRIOSIS

La *endometriosis* se define por la presencia de glándulas endometriales y estroma en una localización fuera del endometrio. Se presenta hasta en el 10% de las mujeres durante su edad fértil y casi en la mitad de las mujeres estériles. Con frecuencia es multifocal y a menudo afecta a estructuras pélvicas (ovarios, saco de Douglas, ligamentos uterinos, trompas y tabique rectovaginal). Menos habitualmente se detectan zonas afectadas distantes de la cavidad peritoneal o tejidos periumbilicales. Con escasa frecuencia se afectan otras zonas distantes, como los ganglios linfáticos, los pulmones e incluso el corazón, el músculo esquelético o hueso.

Se han publicado tres hipótesis que explicarían el origen de esas lesiones dispersas (fig. 18-9). La *teoría de la regurgitación*, que es la más popular en este momento, propone que el flujo menstrual retrógrado a través de las trompas de Falopio provoca la implantación. Por otro lado, la *teoría de la metaplasia* propone la diferenciación endometrial del epitelio del celoma (a partir del cual se origina el endometrio) como fuente. No obstante, ninguna de esas dos teorías puede explicar las lesiones de los ganglios linfáticos, del músculo esquelético o de los pulmones. Por tanto, se ha invocado una *teoría de diseminación vascular o linfática* que explique los implantes extrapélvicos o intraganglionares. Posiblemente, todas las vías podrían ser válidas en cada caso en particular.

En estudios recientes se ha propuesto que *el tejido endometriósico no solo está situado en una posición errónea, sino que también es anómalo en sí mismo*. En comparación con el endometrio normal, el tejido endometriósico muestra altas concentraciones de mediadores de la inflamación, en particular de la prostaglandina E₂, y también una producción elevada de estrógenos debida a la actividad alta de la aromataza de las células estromales. Esos cambios mejoran la supervivencia y la persistencia del tejido endometriósico dentro de una posición extraña (una característica clave de la patogenia de la endometriosis) y permiten explicar los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y de la aromataza en el tratamiento de la endometriosis.

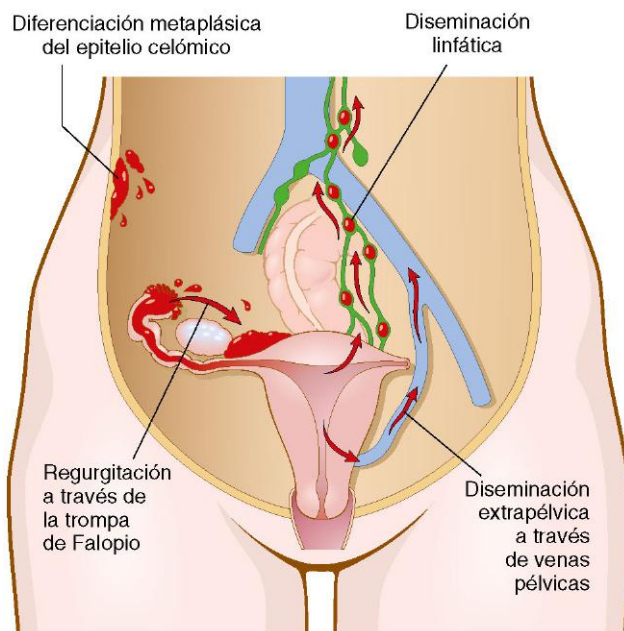


Figura 18-9 Teorías sobre el origen de la endometriosis.

MORFOLOGÍA

Al contrario de lo que sucede en la adenomiosis, la **endometriosis** casi siempre contiene **endometrio funcional** que es objeto de sangrado cíclico. Como la sangre se va quedando acumulada en estos focos aberrantes, macroscópicamente tienen el aspecto de nódulos o implantes rojos o marrones de tamaño variable, desde microscópicos a 1-2 cm de diámetro, y se encuentran sobre una superficie serosa afectada o inmediatamente debajo de ella. A menudo, las lesiones se fusionan para formar otras masas más grandes. Cuando los ovarios resultan afectados, las lesiones pueden dar lugar a quistes grandes llenos de sangre que adquieren un color marrón (**quistes de chocolate**) cuando la sangre envejece (fig. 18-10). Si se producen fugas y se organiza la sangre, aparecerá una fibrosis extensa, que provocará adherencias entre las estructuras pélvicas, con cierre de las fimbrias de las trompas y distorsión de los oviductos y los ovarios. El diagnóstico histológico en todas las localizaciones depende de que se encuentren dos de las tres características siguientes dentro de las lesiones: glándulas endometriales, estroma endometrial y pigmento hemosiderina.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la endometriosis dependen de la distribución de las lesiones. A menudo, la cicatrización extensa de los oviductos y de los ovarios produce molestias en los cuadrantes abdominales inferiores y, en último término, esterilidad. La afectación de la pared rectal provoca dolor al defecar, mientras que la de la serosa uterina o vesical puede causar dispareunia (coito doloroso) y disuria, respectivamente. Prácticamente todos los casos presentan dismenorrea intensa y dolor pélvico como consecuencia de la hemorragia intrapélvica y de las adherencias periuterinas.



Figura 18-10 Endometriosis ovárica. El corte del ovario demuestra un quiste endometriósico grande con sangre degenerada («quiste de chocolate»).

SANGRADO UTERINO ANÓMALO

Las mujeres solicitan asistencia médica cuando presentan algún tipo de sangrado uterino anómalo como *menorragia* (hemorragia profusa o prolongada en el momento del período), *metrorragia* (hemorragia irregular entre los períodos) o hemorragia posmenopáusica. Las causas habituales comprenden los pólipos endometriales, los leiomiomas, la hiperplasia endometrial, el carcinoma endometrial y la endometritis.

La causa probable del sangrado uterino en un caso dado depende en cierta medida de la edad de la paciente (tabla 18-2). La hemorragia uterina anómala en ausencia de una lesión orgánica en esa estructura se denomina *sangrado uterino disfuncional*. Existen varias causas de sangrado uterino anómalo, tanto disfuncionales como secundarias a la lesión orgánica, y se pueden clasificar en cuatro grupos:

- **Fracaso de la ovulación.** Los ciclos anovulatorios son muy frecuentes en ambos extremos de la vida fértil, debido a: 1) una disfunción del eje hipotalámico-hipofisario, de las suprarrenales o de la glándula tiroidea; 2) lesiones funcionales ováricas que producen un exceso de estrógenos; 3) malnutrición, obesidad o enfermedad debilitante, y 4) estrés físico o emocional intenso. Con independencia de la causa, el fracaso de la ovulación da lugar a un exceso de

Tabla 18-2 Causas de sangrado uterino anómalo por grupos de edades

Grupo de edad	Causa
Prepubertad	Pubertad precoz (origen hipotalámico, hipofisario u ovárico)
Adolescencia	Ciclo anovulatorio
Edad fértil	Complicaciones del embarazo (aborto, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico) Proliferaciones (leiomioma, adenomiosis, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinoma) Ciclo anovulatorio Hemorragia ovulatoria disfuncional (p. ej., fase lútea inadecuada)
Perimenopausia	Ciclo anovulatorio Maduración irregular Proliferaciones (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Posmenopausia	Proliferaciones (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia endometrial

estrógenos en relación con la progesterona. Por tanto, el endometrio atraviesa una fase proliferativa a la que no sigue una fase secretora normal. Las glándulas endometriales pueden evolucionar a cambios quísticos leves o aparecen de forma desordenada (fig. 18-11, A), mientras que el estroma endometrial, que necesita progesterona para su crecimiento, puede ser escaso. Esta combinación de anomalías hace que el endometrio tienda a presentar desprendimiento y hemorragias anómalas.

- *Fase lútea inadecuada.* El cuerpo lúteo puede no terminar su maduración con normalidad o regresar prematuramente, lo que provoca la ausencia relativa de progesterona. En esas circunstancias, el endometrio no puede mostrar los cambios secretorios que cabría esperar.
- *Hemorragia inducida por anticonceptivos.* Los anticonceptivos orales más antiguos que contenían estrógenos y progesterona sintéticos inducían varias respuestas endometriales, incluidos un estroma exuberante de tipo decidual y unas glándulas inactivas no secretoras. Los utilizados actualmente ya no provocan esas anomalías.
- *Trastornos endometriales,* incluidos la endometritis crónica, los pólipos endometriales y los leiomiomas submucosos.

RESUMEN

Trastornos no neoplásicos del endometrio

- La endometriosis se refiere a la presencia de glándulas y estroma endometriales fuera del útero, y puede afectar al peritoneo pélvico o abdominal. Más raramente, también se afectan lugares distantes, como los ganglios linfáticos y los pulmones.
- El endometrio ectópico de la endometriosis presenta hemorragias cíclicas, y esta afección es una causa frecuente de dismenorrea y dolor pélvico.
- La adenomiosis consiste en el crecimiento del endometrio en el miometrio, con aumento de tamaño del útero. A diferencia de la endometriosis, no existe sangrado cíclico.

LESIONES PROLIFERATIVAS DEL ENDOMETRIO Y DEL MIOMETRIO

Las lesiones proliferativas más frecuentes del cuerpo uterino son la hiperplasia, el carcinoma y los pólipos endometriales, y los tumores del músculo liso. Todos ellos tienden a producir sangrado uterino anómalo como su manifestación inicial.

Hiperplasia endometrial

Si es suficientemente prolongado o intenso, el exceso de estrógenos en relación con la progesterona puede inducir una proliferación endometrial exagerada (hiperplasia), que es un precursor importante del carcinoma endometrial. Las posibles causas del exceso de estrógenos son el fracaso de la ovulación (como se observa en la perimenopausia), la administración prolongada de esteroides estrógenos sin oposición de progestágenos y lesiones ováricas productoras de estrógenos (como la enfermedad poliquística del ovario y los tumores del ovario de las células de la granulosa-teca). Una causa habitual del exceso de estrógenos es la obesidad, ya que el tejido adiposo convierte los precursores esteroides en estrógenos.

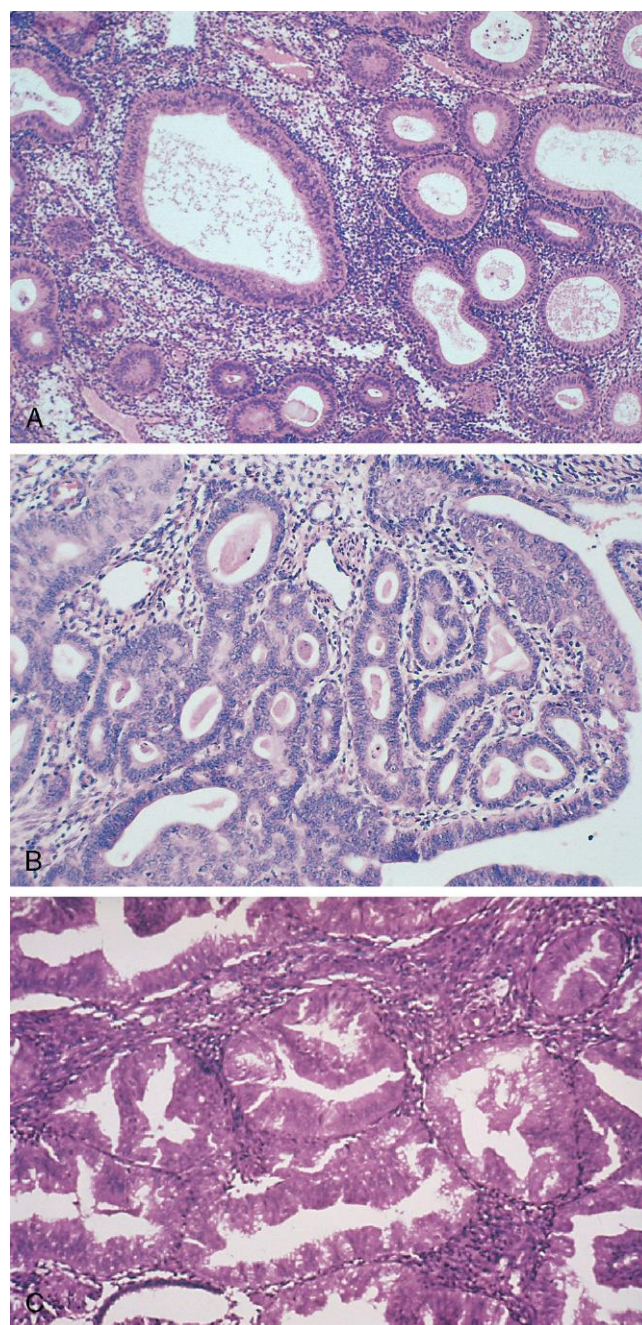


Figura 18-11 Hiperplasia endometrial. **A.** Endometrio anovulatorio o «alterado» que contiene glándulas dilatadas. **B.** Hiperplasia compleja sin atipia, caracterizada por nidos de glándulas densamente pobladas. **C.** Hiperplasia compleja con atipia, que se ve como una multitud de glándulas con atipia celular.

La intensidad de la hiperplasia se correlaciona con la cantidad y la duración del exceso de estrógenos y se clasifica en función de la masificación arquitectónica (simple frente a compleja) y de la presencia o ausencia de atipia citológica (fig. 18-11, B y C). El riesgo de desarrollar un carcinoma está relacionado con la presencia de atipia celular. La hiperplasia compleja sin atipia celular comporta un riesgo bajo (menor del 5%) de progresión a carcinoma endometrial, mientras que la hiperplasia compleja con atipia celular se asocia a un riesgo mucho mayor (20-50%). Cuando se descubre una hiperplasia

con atipia se debe evaluar minuciosamente la presencia de un cáncer, así como hacer un seguimiento mediante biopsias de endometrio seriadas.

Con el tiempo, la hiperplasia puede proliferar de forma autónoma, sin que ya sean necesarios los estrógenos, y, finalmente, da lugar incluso a un carcinoma. En un número significativo de casos, la hiperplasia se asocia a mutaciones inactivadoras en el gen supresor tumoral *PTEN*, un freno importante para la señalización mediante la vía de señalización PI-3-kinasa/AKT. La adquisición de mutaciones *PTEN* parece ser uno de los pasos clave en la transformación de las hiperplasias a carcinomas endometriales, que a menudo también son portadores de mutaciones *PTEN*.

Carcinoma endometrial

En EE. UU. y en muchos países occidentales, el carcinoma endometrial es el cáncer más frecuente en el aparato genital femenino. En general, aparece entre los 55 y los 65 años de edad, y es poco frecuente antes de los 40 años. Los carcinomas endometriales comprenden dos clases distintas de cáncer: *carcinomas endometrioides* y *seroso del endometrio*. Esos dos tipos son claramente diferenciados, tanto en el examen histológico como en su patogenia. Los cánceres endometrioides se desarrollan en relación con el exceso de estrógenos y la hiperplasia endometrial en las mujeres perimenopáusicas, mientras que los cánceres serosos aparecen en el contexto de una atrofia endometrial en las mujeres posmenopáusicas mayores.

PATOGENIA

El tipo endemioide es responsable del 80% de los casos de carcinoma endometrial. Esos tumores se denominan **endometrioides** por su similitud histológica con las glándulas endometriales normales. Los factores de riesgo de este tipo de carcinoma son: 1) obesidad; 2) diabetes; 3) hipertensión; 4) esterilidad, y 5) exposición a estrógenos sin oposición. Muchos de esos factores de riesgo provocan el aumento de la estimulación estrogénica del endometrio y se asocian a hiperplasia endometrial. De hecho, se sabe que el tratamiento sustitutivo prolongado con estrógenos y los tumores ováricos secretadores de estrógenos aumentan el riesgo de que se desarrolle un carcinoma endometrial de tipo endemioide. Además, el carcinoma de mama (que también es dependiente de estrógenos) se presenta en mujeres con cáncer de endometrio (y viceversa) con una frecuencia mayor que la debida al azar. **Las mutaciones en los genes de reparación de errores de emparejamiento y en el gen supresor tumoral *PTEN* son acontecimientos precoces en el desarrollo por etapas del carcinoma endemioide.** Las mujeres con mutaciones de *PTEN* en la línea germinal (síndrome de Cowden) tienen un alto riesgo de padecer este cáncer. Se pueden ver mutaciones de *TP53*, pero son relativamente poco frecuentes, y se cree que son pasos tardíos en la génesis de este tipo de tumor.

El **tipo seroso** del carcinoma endometrial es mucho menos habitual y representa apenas el 15% de estos tumores. Prácticamente todos esos casos tienen mutaciones del gen supresor tumoral *TP53*, mientras que las mutaciones de los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN y de *PTEN* son poco frecuentes.

MORFOLOGÍA

Los **carcinomas endometrioides** se parecen mucho al endometrio normal y pueden ser exofíticos o infiltrantes (fig. 18-12, A y B). Entre ellos se encuentran varios tipos histológicos, incluidos los que presentan diferenciación mucinosa, tubárica (ciliada) y escamosa (en ocasiones, adenoescamosa). Los tumores se originan en la mucosa y pueden infiltrar el miometrio y entrar en los espacios vasculares. También pueden metastatizar hacia los ganglios linfáticos regionales. Los carcinomas endometrioides se clasifican de I a III, según el grado de diferenciación. Por otro lado, los **carcinomas serosos** forman penachos y papilas pequeños en lugar de las glándulas que se observan en el carcinoma endemioide, y con una atipia citológica mayor. Su comportamiento es agresivo y, por tanto, son de alto grado por definición. En el estudio inmunohistoquímico a menudo se evidencian concentraciones altas de p53 en el carcinoma seroso (fig. 18-12, C y D), un dato que se correlaciona con la presencia de mutaciones de *TP53* (el p53 mutado se acumula y, por tanto, se detecta más fácilmente en la tinción).

Curso clínico

Los carcinomas endometriales suelen manifestarse con leucorrea y sangrado irregular, a menudo en mujeres posmenopáusicas. Con la progresión, el útero aumenta de tamaño y queda fijado a las estructuras circundantes cuando el cáncer infiltra esos tejidos. Normalmente esos tumores provocan las metástasis lentamente, pero sin tratamiento terminan diseminándose hacia los ganglios regionales y otros lugares más distantes. Con el tratamiento, la supervivencia a los 5 años del carcinoma en estadios iniciales es del 90%, pero disminuye vertiginosamente en los tumores en estadios más avanzados. El pronóstico de los carcinomas serosos depende en gran medida de la estadificación quirúrgica y del cribado citológico de los lavados peritoneales. Este último dato es imperativo, ya que incluso los tumores serosos muy pequeños o superficiales pueden diseminarse a través de la trompa de Falopio hacia la cavidad peritoneal.

RESUMEN

Hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial

- La hiperplasia endometrial es consecuencia del exceso de estrógenos endógenos o exógenos.
- Los factores de riesgo de desarrollar hiperplasia endometrial son ciclos anovulatorios, síndrome de ovario poliquístico, tumor ovárico productor de estrógenos, obesidad y tratamiento con estrógenos sin oposición gestágena.
- La gravedad de la hiperplasia se clasifica en función de criterios estructurales (simple frente a compleja) y citológicos (normal frente a atípica). El riesgo de desarrollar un carcinoma está relacionado predominantemente con la atipia citológica.
- A partir de los datos clínicos y moleculares, se reconocen dos tipos principales de carcinoma endometrial:
 - El **carcinoma endemioide** se asocia a un exceso de estrógenos y a hiperplasia endometrial. Las alteraciones moleculares iniciales consisten en la inactivación de los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN y del gen *PTEN*.

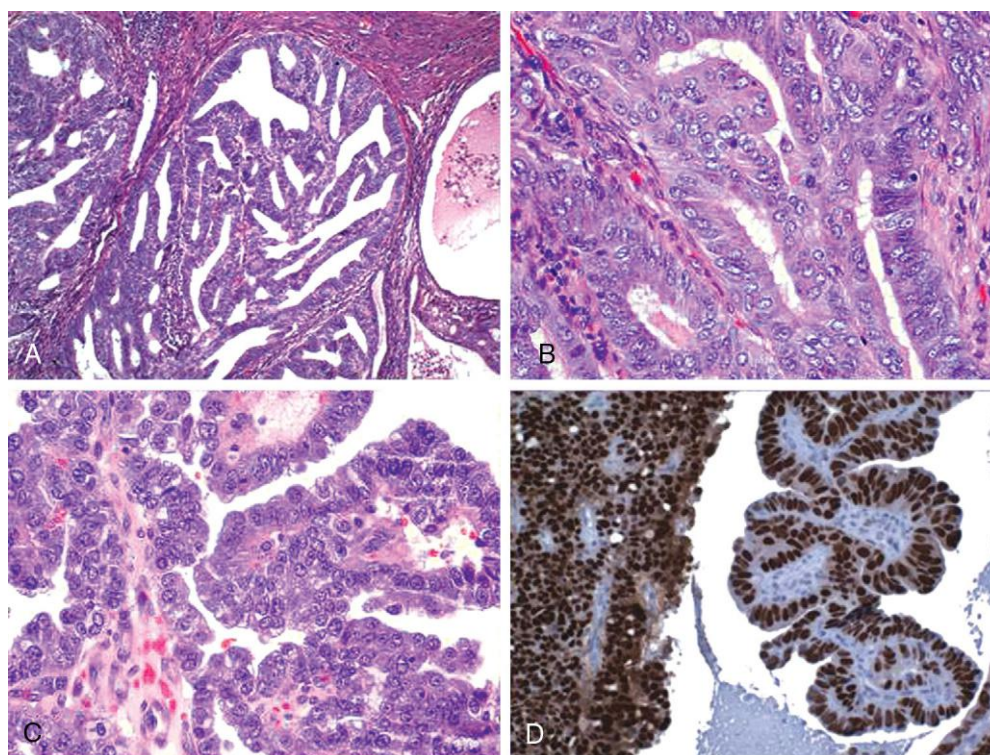


Figura 18-12 Carcinoma endometrial. A. Tipo endometriode, que infiltra el miometrio y crece con un patrón cribiforme. B. A mayor aumento se aprecia la pérdida de polaridad y la atipia nuclear. C. Carcinoma seroso de endometrio, con formación de papilas e intensa atipia citológica. D. La tinción inmunohistoquímica muestra la acumulación de p53, un hallazgo asociado a la mutación de *TP53*.

- El **carcinoma seroso** del endometrio afecta a mujeres mayores y suele asociarse a atrofia endometrial. Las mutaciones del gen *TP53* son un acontecimiento temprano.
- El estadio es el principal determinante de la supervivencia en ambos tipos. Los tumores serosos tienden a manifestarse con mayor frecuencia tras su extensión extrauterina y, por tanto, tienen un pronóstico peor que los carcinomas endometrioides.

como *fibromas*. Los leiomiomas son el tumor benigno más frecuente en las mujeres. Afectan al 30-50% de las que se encuentran en edad fértil y son bastante más habituales en mujeres de raza negra respecto a las caucásicas. Esos tumores son monoclonales y se asocian a varias anomalías cromosómicas de repetición, como reordenamientos de los cromosomas 6 y 12, que también aparecen en otras neoplasias benignas, como pólipos endometriales y lipomas. Los estrógenos, y posiblemente los anticonceptivos orales, estimulan el crecimiento de los leiomiomas. Por el contrario, el tamaño de estos tumores disminuye después de la menopausia.

Pólipos endometriales

Estas lesiones sésiles, normalmente hemisféricas, varían de 0,5 a 3 cm de diámetro. Los pólipos más grandes sobresalen desde la mucosa endometrial hacia la cavidad uterina. En el examen histológico se observa que están compuestos por endometrio que se parece a su capa basal, con frecuencia con arterias musculares pequeñas. Algunas glándulas tienen una estructura endometrial normal, pero lo más habitual es encontrar dilataciones quísticas. Las células del estroma son monoclonales, a menudo con reordenamiento de la región cromosómica 6p21, constituyendo así el componente neoplásico del pólipo.

Aunque los pólipos endometriales se pueden presentar a cualquier edad, se detectan, principalmente, en torno al momento de la menopausia. Su significado clínico se basa en el sangrado uterino anómalo y, sobre todo, en el riesgo (poco frecuente, eso sí) de dar lugar a un cáncer.

Leiomioma

Los tumores benignos que se originan a partir de las células musculares lisas del miometrio se denominan correctamente *leiomiomas*, aunque, debido a su firmeza, a menudo se conocen

MORFOLOGÍA

Los leiomiomas son masas firmes grises o blancas, normalmente **claramente delimitadas**, con una **superficie de corte arremolinada** característica. Pueden presentarse aislados, pero lo más frecuente es que sean **múltiples** y que aparezcan dispersos dentro del útero, que varían desde nódulos pequeños a tumores grandes (fig. 18-13) que reducen el tamaño del útero propiamente dicho. Algunos se encuentran dentro del miometrio (intramurales), mientras que otros se localizan directamente por debajo del endometrio (submucosos) o de la serosa (subserosos). En esta última ubicación, se pueden extender hacia fuera sobre unos tallos delgados e incluso pueden llegar a unirse a órganos circundantes, a partir de los cuales obtienen un aporte sanguíneo suplementario (leiomiomas **parásitos**). En el examen histológico, los tumores se caracterizan por **haces de células musculares lisas** que simulan la apariencia del miometrio normal. Pueden apreciarse focos de fibrosis, calcificación y ablandamiento por degeneración.

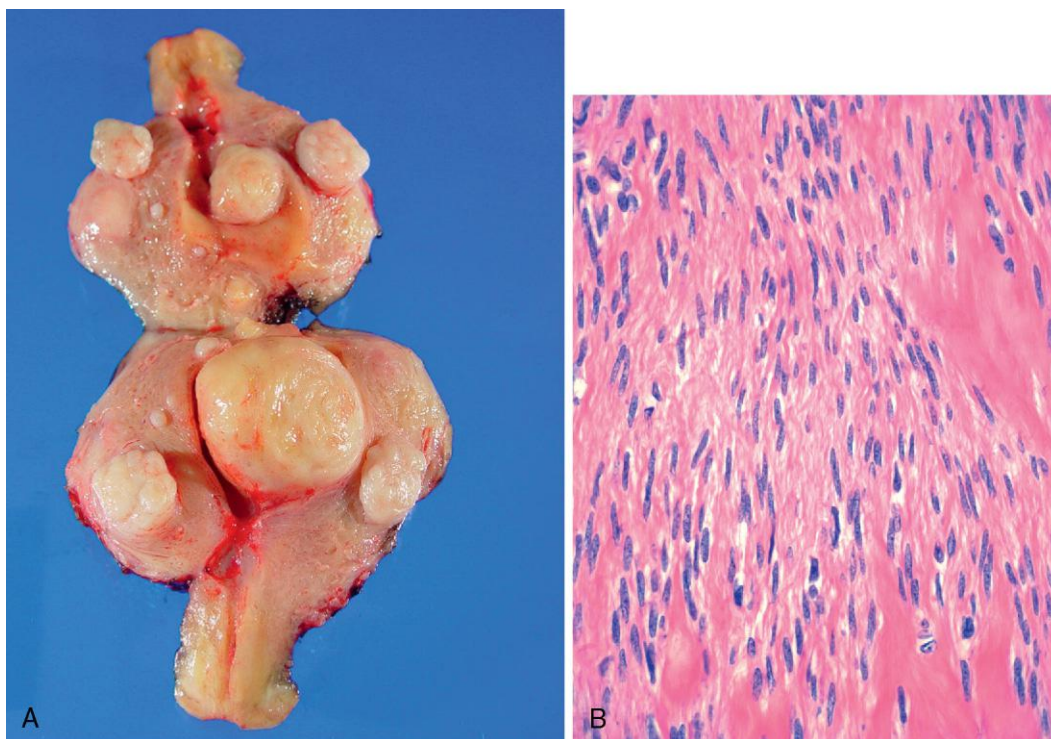


Figura 18-13 Leiomiosarcomas uterinos. A. Se ha abierto el útero para mostrar múltiples tumores grises-blancos submucosos, miometriales y subserosos, cada uno con un aspecto arremolinado característico al corte. B. Aspecto microscópico del leiomiosarcoma, que muestra haces de células musculares lisas de aspecto normal.

Los *leiomiosarcomas* uterinos a menudo son asintomáticos y se descubren casualmente en la exploración pélvica rutinaria. El signo de presentación más frecuente es la menorragia, con o sin metrorragia. Si los leiomiosarcomas son grandes, es posible que la paciente los palpe o que se sienta pesada. Estos tumores prácticamente nunca se transforman en sarcomas y la presencia de lesiones múltiples no aumenta el riesgo de malignidad.

comportamiento del tumor será benigno o maligno. Las características diagnósticas de un leiomiosarcoma son **la necrosis tumoral, la atipia citológica y la actividad mitótica**. Esta última también puede aumentar en los tumores benignos del músculo liso, en particular en mujeres jóvenes, por lo que será necesario evaluar las tres características para establecer el diagnóstico de malignidad.

Leiomiosarcoma

Los *leiomiosarcomas* se originan *de novo* a partir de las células mesenquimatosas del miometrio, no a partir de leiomiosarcomas preexistentes. Casi siempre son solitarios, y aparecen más a menudo en mujeres posmenopáusicas, en clara diferencia con los leiomiosarcomas, que son múltiples y normalmente aparecen antes de la menopausia.

La recidiva después de la extracción es frecuente en esos tumores y muchos metastatizan, normalmente en los pulmones. La supervivencia a los 5 años es de en torno el 40%. El pronóstico de los tumores anaplásicos es menos favorable con respecto a los tumores bien diferenciados.

MORFOLOGÍA

Típicamente, los leiomiosarcomas adoptan la forma de **masas necróticas y hemorrágicas blandas**. Histológicamente, el aspecto es muy variado, desde tumores que se parecen mucho a un leiomiosarcoma a otras neoplasias malignas claramente anaplásicas. Los tumores bien diferenciados que se encuentran en la interfase entre el leiomiosarcoma y el leiomiosarcoma se denominan a veces tumores musculares lisos de potencial maligno indeterminado. En esos casos, solo el tiempo dirá si el

RESUMEN

Neoplasias malignas del músculo liso uterino

- Los tumores benignos del músculo liso, denominados leiomiosarcomas, son frecuentes y, a menudo, múltiples. Se pueden manifestar con menorragia o como una masa en la pelvis, o se detectan como una causa de esterilidad.
- Los tumores malignos del músculo liso, denominados leiomiosarcomas, aparecen *de novo* y no sobre un leiomiosarcoma.
- Los criterios de malignidad son necrosis, atipia citológica y actividad mitótica.

TROMPAS DE FALOPIO

El trastorno más frecuente que afecta a las trompas de Falopio es la inflamación (salpingitis), que se presenta casi invariablemente como un componente de la enfermedad inflamatoria pélvica. Otras anomalías menos habituales son el embarazo ectópico (tubárico), la endometriosis y, más raramente, los tumores primarios.

Las inflamaciones que afectan a las trompas tienen casi siempre un origen microbiano. En la actualidad, al disminuir la incidencia de la gonorrea, los principales agentes nocivos son los microorganismos no gonocócicos como *Chlamydia*, *Mycoplasma hominis*, coliformes y (en el posparto) estreptococos y estafilococos. Las alteraciones morfológicas producidas por los gonococos son similares a las observadas en el aparato genital masculino (v. capítulo 17). Las infecciones no gonocócicas pueden penetrar en la pared de las trompas y dar lugar a infecciones hematógenas, con diseminación a las meninges, a los espacios articulares y, a veces, incluso a las válvulas cardíacas. La salpingitis tuberculosa es mucho menos frecuente y casi siempre aparece en combinación con una endometritis tuberculosa. Todas las variantes de salpingitis pueden producir fiebre, dolor abdominal bajo o pélvico y masas en la pelvis, que son consecuencia de la distensión de las trompas por un exudado o por restos inflamatorios (fig. 18-14). La adherencia de la trompa inflamada con el ovario y los ligamentos adyacentes puede provocar la aparición de un absceso tuboovárico, denominado complejo tuboovárico cuando la infección remite. Aún más graves son las adherencias de los pliegues tubáricos, que se asocian a un aumento de riesgo de que se produzca un embarazo ectópico tubárico (descrito más adelante). El daño o la obstrucción de la luz tubárica pueden provocar una esterilidad permanente.

Los adenocarcinomas primarios de las trompas de Falopio pueden ser serosos o endometrioides según el tipo histológico. Aunque menos frecuentes que los tumores ováricos, los carcinomas serosos de la trompa de Falopio afectan más a mujeres con mutaciones *BRCA*. En los estudios de ovariectomía profiláctica en estas mujeres se demuestra que el 10% tenía focos ocultos de malignidad, divididos por igual entre el ovario y las trompas de Falopio, donde normalmente afectaron a las fimbrias. Estos datos han hecho pensar que los carcinomas serosos «ováricos» esporádicos (descritos más adelante) también se pueden originar en las trompas de Falopio, una idea que sigue siendo contro-

vertida. Como las trompas de Falopio son la vía de acceso a la cavidad peritoneal, los carcinomas que aparecen en ellas afectan con frecuencia al epiplón y a la cavidad peritoneal en el momento de su presentación.

RESUMEN

Enfermedad de las trompas de Falopio

- La salpingitis es un componente habitual de la enfermedad inflamatoria pélvica. Provoca cicatrices en el revestimiento de las trompas de Falopio, con lo que aumenta el riesgo de presentar un embarazo ectópico tubárico.
- Los carcinomas de las trompas de Falopio habitualmente se manifiestan en un estadio avanzado, con afectación de la cavidad peritoneal.

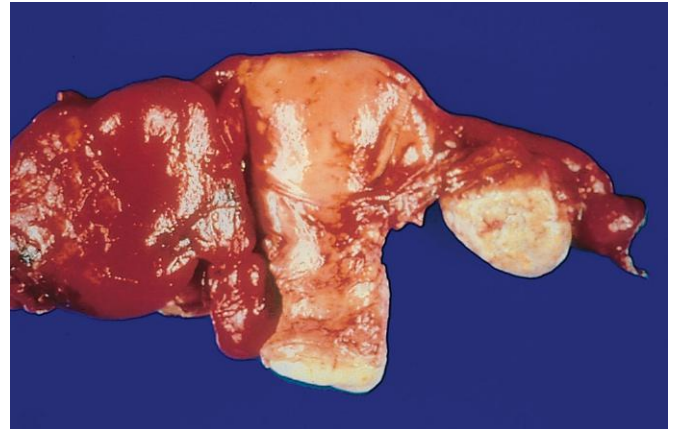


Figura 18-14 Enfermedad inflamatoria pélvica, bilateral y asimétrica. La trompa y el ovario que se ven a la izquierda del útero están totalmente oscurecidos por una masa inflamatoria hemorrágica. La trompa está adherida al ovario adyacente en el otro lado.

OVARIOS

QUISTES FOLICULARES Y LÚTEOS

Los quistes foliculares y lúteos de los ovarios son tan habituales que podrían considerarse variantes de la fisiología normal. Estas lesiones inocuas se originan a partir de los folículos de De Graaf que no se han roto o de folículos que se han roto y se han sellado inmediatamente. Tales quistes son múltiples a menudo y se desarrollan inmediatamente bajo el revestimiento seroso del ovario. Normalmente son pequeños (1-1,5 cm de diámetro) y están llenos de un líquido seroso transparente. En ocasiones, alcanzan un tamaño suficiente (4-5 cm) como para poder ser palpados y provocar dolor en la pelvis. Cuando son pequeños, están revestidos por células de revestimiento de la granulosa o células lúteas, que se atrofian como consecuencia de la presión generada por el líquido que se sigue acumulando. A veces, los quistes se rompen y producen hemorragia intraperitoneal y síntomas peritoneales (abdomen agudo).

SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome del ovario poliquístico (antes conocido como síndrome de Stein-Leventhal) es un trastorno en el que la presencia de muchos folículos quísticos en los ovarios produce un exceso de andrógenos y estrógenos. Normalmente, estas pacientes son atendidas después de la menarquia, durante la adolescencia o al inicio de la edad adulta, cuando presentan oligomenorrea, hirsutismo, esterilidad y, a veces, obesidad.

Los ovarios suelen tener un tamaño doble de lo normal, de color gris o blanco y una corteza exterior lisa salpicada con quistes subcorticales de 0,5-1,5 cm de diámetro. El examen histológico desvela una cápsula ovárica fibrótica engrosada que reviste innumerables folículos quísticos revestidos por células de la granulosa con una teca interna luteinizada hiperplásica. La ausencia de cuerpos lúteos en el ovario es evidente.

En la mayoría de las pacientes, las principales anomalías bioquímicas son la producción excesiva de andrógenos, y las concentraciones altas de hormona luteinizante y bajas de hormona foliculoestimulante. No se sabe cómo se originan estas modificaciones, pero se ha propuesto que los ovarios elaboran un exceso de andrógenos que se convierten en hormonas estrogénicas en los depósitos periféricos de grasa, que, a su vez, inhiben la secreción de la hormona foliculoestimulante en la hipófisis a través del hipotálamo.

TUMORES DEL OVARIO

Con más de 20.000 casos nuevos diagnosticados cada año, el cáncer de ovario es el octavo diagnóstico oncológico más frecuente en las mujeres estadounidenses. También es la quinta causa de muerte por cáncer, ya que se calcula que produjo 14.000 fallecimientos en el año 2010. Los tumores del ovario son asombrosamente variados. Su diversidad se atribuye a la presencia de tres tipos celulares en el ovario normal: epitelio pluripotencial de la superficie (del celoma), las células germinales totipotenciales y las células de los cordones sexuales y del estroma, cada uno de los cuales da lugar a tumores diferentes (fig. 18-15).

Las neoplasias malignas originadas en la superficie epitelial suponen la inmensa mayoría de los tumores ováricos primarios y, en sus formas malignas, son responsables de prácticamente el 90% de los cánceres de ovario. Por su parte, los tumores de las células germinales y de los cordones sexuales-estroma son mucho menos frecuentes. Si bien constituyen el 20-30% de los

tumores ováricos, como grupo son responsables de menos del 10% de los tumores malignos en ese órgano.

Tumores del epitelio de superficie

La inmensa mayoría de las neoplasias malignas en el ovario deriva del epitelio celómico que reviste la superficie del ovario. Al repetirse los procesos de ovulación y cicatrización, el epitelio superficial va quedando atrapado en la corteza del ovario, formando pequeños quistes epiteliales que pueden convertirse en metaplásicos o sufrir transformación neoplásica para dar lugar a varios tumores epiteliales. Las lesiones benignas suelen ser quísticas (cistoadenoma) y pueden tener un componente de estroma acompañante (cistoadenofibroma). Los tumores malignos también pueden ser quísticos (cistoadenocarcinoma) o sólidos (carcinoma). Algunos tumores ováricos epiteliales entrarían en la categoría de tumores limítrofes intermedios, que actualmente se conocen como *tumores de bajo potencial maligno*. Se consideran cánceres de bajo grado con escaso potencial invasor y, lógicamente, comportan un pronóstico mejor que el de los carcinomas de ovario claramente malignos.

Los factores de riesgo importantes del cáncer de ovario comprenden la nuliparidad, los antecedentes familiares y las mutaciones de la línea germinal de algunos genes supresores tumorales. La incidencia de carcinoma es mayor en mujeres solteras o casadas con paridad baja. Es interesante que el uso prolongado de anticonceptivos orales reduzca de algún modo el riesgo. En torno al 5-10% de los cánceres de ovario son familiares

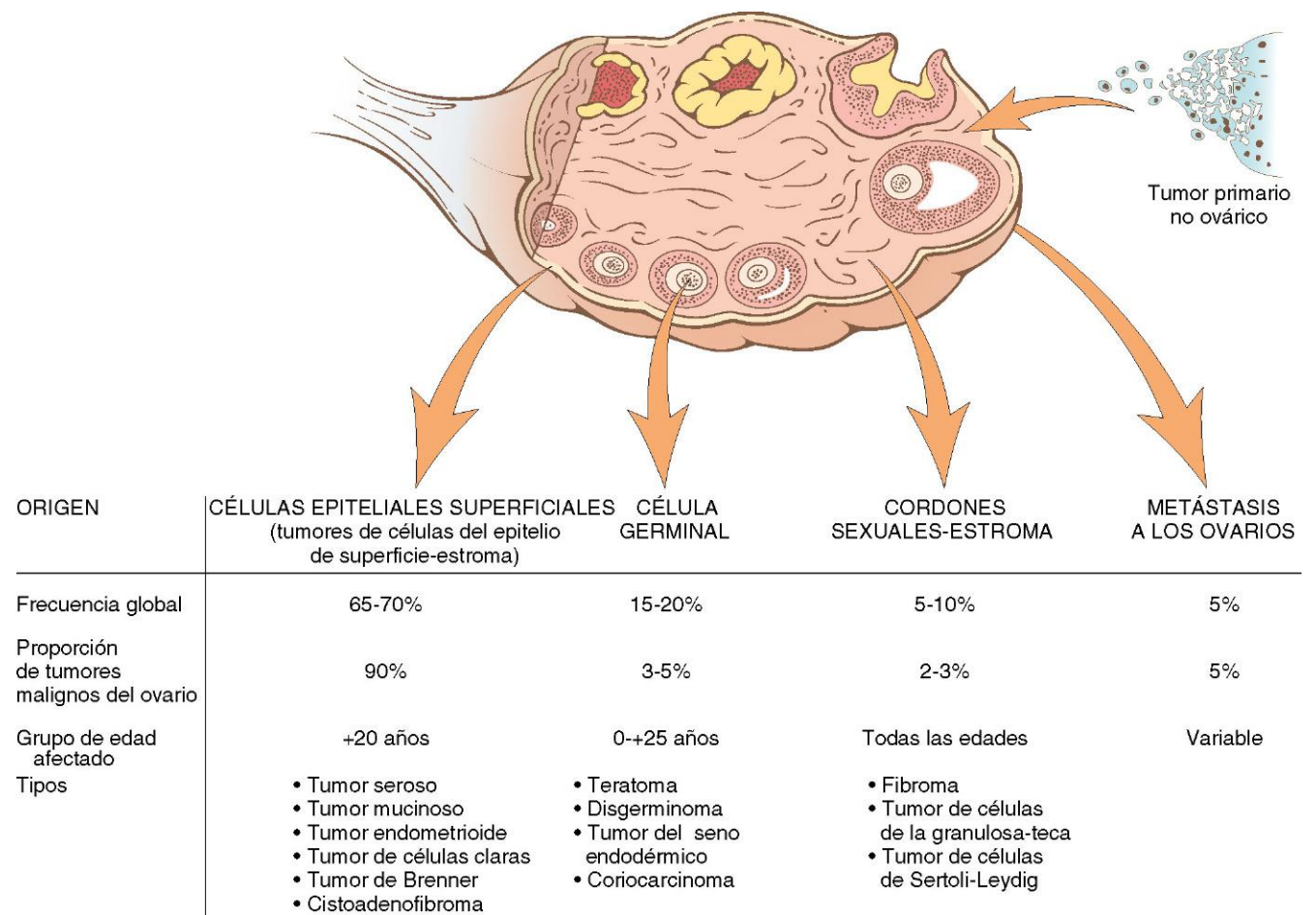


Figura 18-15 Origen, frecuencia y distribución por edades de varias neoplasias malignas del ovario.

y en su mayoría se asocian a mutaciones de los genes supresores tumorales *BRCA1* y *BRCA2*. Como se comenta más adelante, las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* también se asocian al cáncer de mama hereditario. El riesgo medio de presentar cáncer de ovario a lo largo de la vida se acerca al 30% en las portadoras de *BRCA1* y es algo menor en las portadoras de *BRCA2*. Al contrario de lo que sucede en el cáncer de ovario familiar, las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* se detectan solo en el 8-10% de los cánceres de ovario esporádicos, que parecen deberse a otros mecanismos moleculares.

Tumores serosos

Los tumores serosos son los tumores ováricos epiteliales más frecuentes. Aproximadamente el 60% son benignos, el 15% tienen un potencial maligno bajo y el 25% son malignos. Las lesiones benignas normalmente aparecen en pacientes de entre 30 y 40 años de edad, y los tumores serosos malignos son más frecuentes entre los 45 y los 65 años. En conjunto, los tumores serosos limítrofes y malignos son los procesos ováricos malignos más frecuentes, responsables del 60% de todos los cánceres de ovario.

Cada día hay más datos que indican que existen dos tipos de carcinomas serosos: de bajo y alto grado. Los primeros se originan a partir de lesiones benignas o limítrofes y evolucionan lentamente de forma escalonada para convertirse en carcinomas invasivos. Estos tumores de bajo grado se asocian a mutaciones de *KRAS*, *BRAF* o *ERBB2*. Por su parte, los tumores serosos de alto grado se desarrollan con rapidez. Como ya se ha mencionado, al menos algunas de esas lesiones de alto grado se originan a partir de un carcinoma intraepitelial tubárico y no del epitelio celómico del ovario. La reciente «secuenciación detallada» de los carcinomas serosos de alto grado ha confirmado que el 96% de los tumores tienen mutaciones *TP53*. En una minoría nada despreciable de tumores también se detectaron mutaciones que afectan a la vía de señalización Notch y a *FOXM1*, un factor de transcripción que ya había sido implicado en la patogénia del cáncer de ovario.

MORFOLOGÍA

La mayoría de los tumores serosos son estructuras quísticas grandes, esféricas u ovoides, que pueden alcanzar incluso 30-40 cm de diámetro. **Aproximadamente el 25% de los tumores benignos son bilaterales.** En los tumores benignos, la serosa de revestimiento es lisa y brillante, mientras que la superficie del cistoadenocarcinoma presenta irregularidades nodulares que representan áreas en las que el tumor ha penetrado en la serosa. Al corte, los tumores quísticos pequeños pueden mostrar una única cavidad, pero los más grandes se dividen a menudo con múltiples tabiques y forman masas multiloculadas. Los espacios quísticos suelen estar llenos de un líquido seroso transparente. En las cavidades quísticas pueden hacer protrusión unas proyecciones papilares que son más prominentes en los tumores malignos (fig. 18-16).

En el examen histológico, los tumores benignos contienen una capa única de **células epiteliales cilíndricas altas** que revisten los quistes. A menudo, se trata de células ciliadas. Los **cuerpos de psamoma** (concreciones laminares calcificadas de distribución concéntrica) son frecuentes en las puntas de las papilas. Cuando se desarrolla un carcinoma franco aparece anaplasia en las células de revestimiento, así como invasión del estroma. En el carcinoma, las formaciones papilares son complejas y están dispuestas en varias capas y nidos o en sábanas indiferenciadas de células malignas que invaden el tejido fibroso

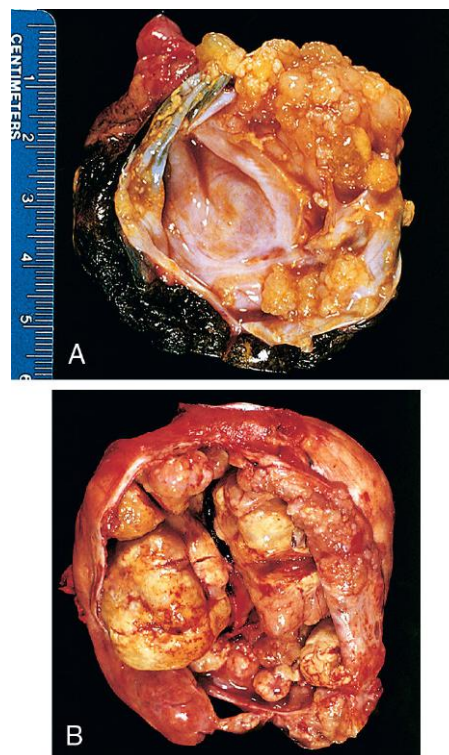


Figura 18-16 Tumores ováricos serosos. **A.** Cistoadenoma seroso limítrofe abierto para mostrar una cavidad quística revestida por crecimientos tumorales papilares tenues. **B.** Cistoadenocarcinoma. El quiste se ha abierto para mostrar una gran masa tumoral.

(Por cortesía del Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

axial. Entre las formas claramente benignas y evidentemente malignas se encuentran los **tumores de potencial maligno bajo**, que presentan una atipia celular menor y, típicamente, una invasión del estroma escasa o ausente. Los tumores de potencial maligno bajo pueden diseminarse al peritoneo, pero, afortunadamente, los implantes tumorales normalmente son «no invasivos». En general, los tumores serosos malignos se diseminan hacia los ganglios linfáticos regionales, incluidos los periaórticos; las metástasis a ganglios linfáticos a distancia y hematógenas son poco frecuentes.

El pronóstico de los pacientes con cistoadenocarcinoma seroso invasivo es malo, incluso después de someterse a cirugía, y recibir radioterapia y quimioterapia, y depende, principalmente, del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Si el tumor aparece limitado al ovario, los carcinomas francos tienen una tasa de supervivencia a 5 años en torno al 70%, mientras que los tumores de potencial maligno bajo se asocian a una supervivencia cercana al 100%. Cuando han penetrado la cápsula, la supervivencia a los 10 años es inferior al 15%.

Tumores mucinosos

En la mayoría de sus aspectos, los tumores mucinosos son similares a los serosos. La diferencia esencial reside en el epitelio neoplásico, que consiste en células secretoras de mucina. Se presentan en mujeres del mismo intervalo de edades que los tumores serosos, pero su potencial maligno es considerablemente menor. En conjunto, solo el 10% de los tumores mucinosos son malignos, otro 10% son de potencial maligno bajo y el 80% son benignos.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, los tumores mucinosos producen masas quísticas que pueden ser indistinguibles de los tumores serosos, excepto por el carácter mucinoso del contenido de los quistes. No obstante, **tienden a ser más grandes y multiquísticos** (fig. 18-17, A). **La penetración en la serosa y las áreas de crecimiento sólidas son indicativas de malignidad.** En el examen histológico, los quistes aparecen revestidos por células epiteliales productoras de mucina (fig. 18-17, B). Los tumores malignos se caracterizan por la presencia de una estructura compleja que incluye zonas de crecimiento sólidas, estratificación celular, atipia citológica e invasión del estroma.

En comparación con los tumores serosos, los mucinosos no son bilaterales con tanta frecuencia. Esta característica a veces resulta útil para distinguir los tumores mucinosos del ovario del adenocarcinoma mucinoso metastásico originado en un tumor primario del aparato digestivo (el denominado **tumor de Krukenberg**), que más a menudo produce masas ováricas bilaterales.

Los tumores ováricos mucinosos que se rompen pueden diseminarse hacia el peritoneo, aunque esos depósitos son temporales y no establecen masas de crecimiento duraderas en el peritoneo. La implantación de las células tumorales mucinosas en el peritoneo, con la producción de grandes cantidades de mucina, se conoce como **seudomixoma peritoneal**. En la mayoría de los casos, este trastorno se debe a metástasis procedentes del aparato digestivo, principalmente, del apéndice (v. capítulo 14).

El pronóstico del cistoadenocarcinoma mucinoso es algo mejor que el de su homólogo seroso, si bien es el estadio, más que el tipo histológico (seroso frente a mucinoso), el principal determinante de la evolución.

Tumores endometrioides

Esos tumores pueden ser sólidos o quísticos. A veces, se desarrollan en relación con una endometriosis. En el examen histológico se distinguen por la formación de glándulas tubulares

similares a las del endometrio, dentro del revestimiento de los espacios quísticos. Aunque se han descrito formas benignas y limítrofes, los tumores endometrioides suelen ser malignos. Son bilaterales en el 30% de los casos, y el 15-30% de las pacientes tienen un carcinoma endometrial simultáneamente. Igual que sucede con el carcinoma de endometrio de tipo endometriode, los carcinomas endometrioides del ovario presentan mutaciones en el gen supresor tumoral *PTEN*.

Tumor de Brenner

El tumor de Brenner es un tumor ovárico poco frecuente, de aspecto sólido y normalmente unilateral que está formado por estroma abundante que contiene nidos de epitelio transicional similar al del aparato urogenital. En ocasiones, los nidos son quísticos y están revestidos por células cilíndricas secretoras de moco. Los tumores de Brenner presentan una cápsula lisa y son grises o blancos al corte, con un tamaño que varía de unos centímetros hasta 20 cm de diámetro. Esos tumores pueden originarse a partir del epitelio superficial o del urogenital que queda atrapado dentro de la cresta germinal. Aunque son benignos en su mayoría, se han descrito tumores tanto malignos como limítrofes.

OTROS TUMORES OVÁRICOS

Hay muchos otros tipos de tumores originados en células germinales y en los cordones sexuales-estroma que también afectan al ovario, pero solo los teratomas originados en las células germinales tienen una frecuencia suficiente como para merecer una descripción. En la *tabla 18-3* se presentan algunas de las características más destacadas de otras neoplasias malignas originadas en células germinales y cordones sexuales.

Teratomas

Los teratomas constituyen el 15-20% de los tumores ováricos. Una característica ciertamente inquietante de estos tumores de células germinales es su predilección por manifestarse en los primeros 20 años de vida. Para empeorar aún más las cosas, la probabilidad de malignidad es mayor cuanto más joven sea el paciente. Sin embargo, más del 90% de estas neoplasias malignas

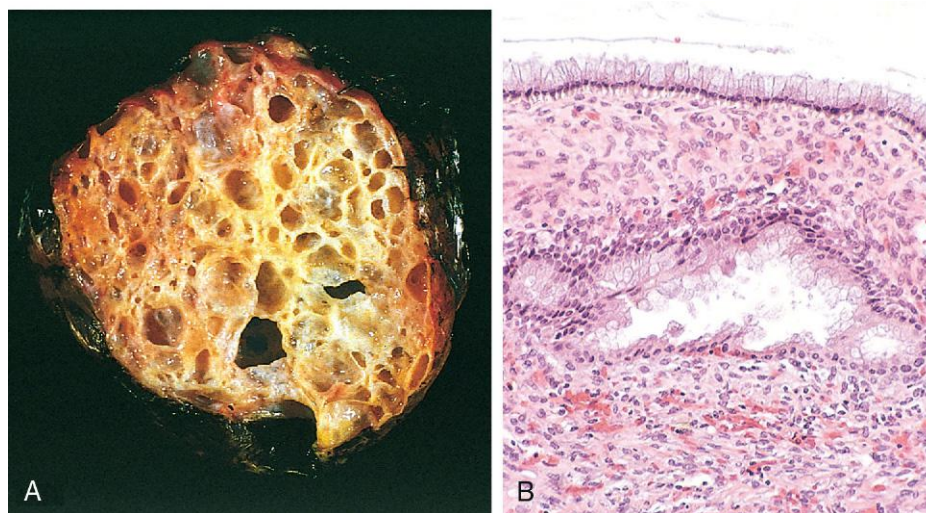


Figura 18-17 Cistoadenoma mucinoso del ovario. **A.** Cistoadenoma mucinoso con aspecto multiquístico y tabiques finos. Obsérvese la presencia de la mucina brillante dentro de los quistes. **B.** Revestimiento de células cilíndricas en un cistoadenoma mucinoso.

Tabla 18-3 Características más importantes de las neoplasias malignas de células germinales del ovario y cordones sexuales

Neoplasia maligna	Incidencia máxima	Localización habitual	Características morfológicas	Comportamiento
Origen de las células germinales				
Disgerminoma	Segunda o tercera décadas de la vida Se presenta con disgenesia gonadal	Unilateral en el 80-90% de los casos	Homólogo del seminoma testicular Masas sólidas grises, grandes o pequeñas Sábanas o cordones de células claras grandes separadas por escasas bandas fibrosas El estroma puede contener linfocitos y granulomas ocasionales	Siempre maligno, pero solo un tercio son agresivos y se diseminan; todos son radiosensibles; tasa de curación del 80%
Coriocarcinoma	Primeras tres décadas de la vida	Unilateral	Idénticas al tumor placentario A menudo, focos hemorrágicos pequeños con dos tipos de epitelio: citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto	Metástasis diseminadas precozmente El foco primario puede degenerar, dejando solo las metástasis A diferencia de los tumores gestacionales, los tumores primarios del ovario son resistentes a la quimioterapia
Tumores de los cordones sexuales				
Célula de la granulosa-teca	Principalmente, posmenopausia, pero puede presentarse a cualquier edad	Unilateral	Pueden ser diminutos o grandes, grises o amarillos (con espacios quísticos) Compuesto por una mezcla de células de granulosa cúbicas dispuestas en cordones, sábanas o cadenas, y células de la teca fusiformes o redondeadas con lípidos Los elementos de la granulosa pueden recordar el folículo ovárico, con formación de cuerpos de Call-Exner	Puede elaborar grandes cantidades de estrógenos (de los elementos de la teca) y, por tanto, puede favorecer un carcinoma endometrial o de mama El elemento de la granulosa puede ser maligno (5-25%)
Tecoma-fibroma	Cualquier edad	Unilateral	Aspecto fibroso gris sólido o presencia de células de la teca, redondas, amarillas (con lípidos)	La mayoría son hormonalmente inactivos Algunos elaboran estrógenos Aproximadamente el 40% de ellos producen, por motivos que se desconocen, ascitis e hidrotórax (síndrome de Meigs) Raras veces son malignos
Células de Sertoli-Leydig	Todas las edades	Unilaterales	Normalmente masas pequeñas, grises o pardo-amarillentas, sólidas Recuerda el desarrollo del testículo con túbulos o cordones y células de Sertoli eosinófilas rechonchas	Muchos son masculinizantes o defeminizantes Raramente son malignos
Metástasis en el ovario				
	Edades mayores	Principalmente bilateral	Masas normalmente grises o blancas, sólidas, de hasta 20 cm de diámetro Células tumorales anaplásicas, cordones y glándulas dispersos sobre un fondo fibroso Las células pueden ser secretoras de mucina en «anillo de sello»	Los primarios son del aparato digestivo (tumores de Krukenberg), de la mama y del pulmón

de células germinales son teratomas quísticos maduros benignos y su variante maligna inmadura es poco frecuente.

Teratomas quísticos benignos (maduros)

Casi todos los teratomas quísticos benignos (maduros) se caracterizan por la presencia de tejidos maduros derivados de las tres capas de células germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo. Normalmente, esos tumores contienen quistes revestidos por epidermis con abundantes anejos —de ahí que habitualmente se denominen *quistes dermoides*—. La mayoría de ellos se descubren en mujeres jóvenes por la presencia de masas ováricas, o bien se trata de un hallazgo casual en las radiografías abdominales o los escáneres, ya que contienen focos de calcificación producidos por estructuras similares a los dientes contenidas en su interior. Aproximadamente el 90% son

unilaterales y con mayor frecuencia se afecta el lado derecho. Estas masas quísticas raramente superan los 10 cm de diámetro. Al corte, se ven llenas de secreción sebácea y marañas de pelos y, tras extraerlos, se observa el revestimiento epidérmico con pelos (fig. 18-18). A veces se aprecia una proyección nodular en la cual hacen protrusión los dientes. También pueden verse focos de hueso y cartílago, nidos de epitelio bronquial o digestivo y otros tejidos.

Por motivos que se desconocen, esas neoplasias a veces producen esterilidad y son propensas a sufrir torsiones (10-15% de los casos), que constituyen una urgencia quirúrgica aguda. Una complicación paraneoplásica poco frecuente, aunque fascinante, es la encefalitis límbica, que se puede desarrollar cuando los teratomas contienen tejido nervioso maduro y que, a menudo, remite con la resección tumoral. En el 1% de los casos se observa transformación maligna, normalmente a un carcinoma epidermoide.

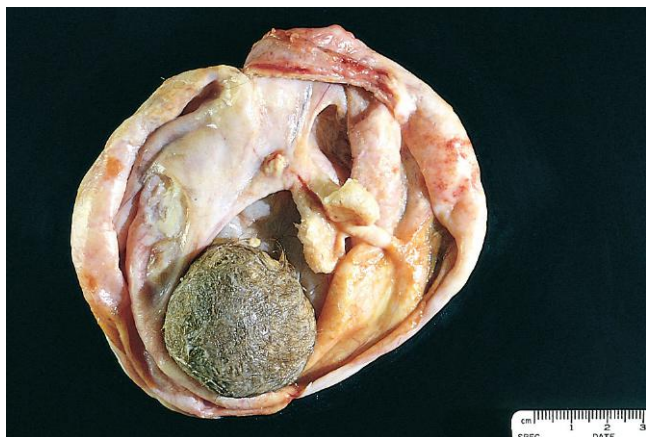


Figura 18-18 Teratoma quístico maduro (quiste dermoide) del ovario. Se aprecian una bola de pelo (parte inferior) y una mezcla de tejidos.

(Por cortesía del Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Teratomas malignos inmaduros

Los teratomas malignos (inmaduros) aparecen en los primeros años de vida, con una edad media en el momento de la detección clínica de 18 años. Difieren significativamente de los teratomas maduros benignos, ya que a menudo se trata de masas voluminosas, predominantemente sólidas al corte, salpicadas de áreas de necrosis. En raras ocasiones aparecen focos quísticos que contienen secreción sebácea, pelo y otras características similares a las de los teratomas maduros. En el examen microscópico, la característica distintiva es la presencia de elementos inmaduros o cartilago, hueso, músculo, nervio y otros tejidos mínimamente diferenciados. Un signo de pronóstico particularmente nefasto es la presencia de focos de diferenciación neuroepitelial, ya que tienden a presentar un comportamiento agresivo y a provocar metástasis generalizadas. Intentando predecir su comportamiento, se han definido grados y estadios de los teratomas inmaduros. Los tumores de grado I y estadio I a menudo se pueden curar con el tratamiento apropiado, mientras que los que presentan un grado y un estadio mayores se asocian a un pronóstico más reservado.

Teratomas especializados

Un subtipo de teratoma poco frecuente está compuesto en su totalidad por tejido especializado. El ejemplo más habitual es el de estruma (bocio) ovárico, que solo está formado por tejido tiroideo maduro, que, de hecho, puede dar lugar a un hipertiroidismo. Esos tumores aparecen como masas ováricas marrones unilaterales, sólidas y pequeñas. Otros teratomas especializados pueden adoptar la forma del carcinóide ovárico, que en algunos casos poco frecuentes produce un síndrome carcinóide.

Correlaciones clínicas

El tratamiento supone un enorme reto clínico en todas las neoplasias del ovario, ya que los signos o síntomas suelen aparecer solo cuando los tumores están bastante avanzados. La presentación clínica es notablemente similar, excepto en las neoplasias funcionales que tienen efectos hormonales. Los tumores

ováricos originados en el epitelio de superficie normalmente son asintomáticos, hasta que son suficientemente grandes como para causar síntomas locales por presión (p. ej., dolor, molestias digestivas o polaquiuria). De hecho, aproximadamente el 30% de todas las neoplasias malignas del ovario se descubren casualmente en una exploración ginecológica rutinaria. Las masas más grandes, en particular los tumores epiteliales más frecuentes, pueden hacer que aumente el perímetro abdominal. Las masas más pequeñas, en particular los quistes dermoides, a veces giran sobre sus pedículos (torsión) y producen un dolor abdominal intenso que parece un abdomen agudo. A menudo la diseminación metastásica de los tumores serosos malignos causa ascitis, mientras que los tumores ováricos funcionales con frecuencia producen endocrinopatías, que representan el motivo de consulta.

Por desgracia, el tratamiento de los tumores ováricos sigue siendo insatisfactorio y solo se ha conseguido un pequeño aumento de la supervivencia desde mediados de los años setenta. La necesidad de métodos de cribado que detecten los tumores en estadios iniciales es apremiante, pero los que se han evaluado hasta la actualidad tienen un valor escaso. Uno de esos marcadores, la proteína CA-125, se encuentra elevada en suero en el 75-90% de las mujeres con cáncer de ovario epitelial, pero es indetectable hasta en el 50% de las que tienen un cáncer limitado al ovario. Por el contrario, a menudo las concentraciones están aumentadas en varias afecciones benignas y cánceres no ováricos, por lo que su utilidad como prueba de cribado en las mujeres posmenopáusicas asintomáticas es limitada. Actualmente, las mediciones de CA-125 son especialmente útiles para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

RESUMEN

Tumores ováricos

- Los tumores pueden originarse a partir del epitelio, de células de los cordones sexuales-estroma o de células germinales.
- Los tumores epiteliales son los tumores ováricos malignos más frecuentes y afectan, principalmente, a mujeres mayores de 40 años de edad.
- Los principales tipos de tumores epiteliales son el seroso, el mucinoso y el endometriode. Cada uno de ellos tiene su homólogo benigno, maligno y limítrofe (de bajo potencial maligno).
- Los tumores de los cordones sexuales-estroma pueden mostrar diferenciación hacia un tipo de células de granulosa, de Sertoli, de Leydig o de estroma ovárico. En función de la diferenciación, pueden producir estrógenos o andrógenos.
- Los tumores de células germinales (principalmente, teratomas quísticos) son los tumores ováricos más frecuentes en mujeres jóvenes. Son benignos en su mayoría.
- Los tumores de células germinales pueden diferenciarse a ovogonias (disgerminoma), tejido embrionario primitivo (embrionario), saco vitelino (tumor del seno endodérmico), tejido placentario (coriocarcinoma) o múltiples tejidos fetales (teratoma).

ENFERMEDADES DEL EMBARAZO

Las enfermedades del embarazo y las situaciones patológicas de la placenta contribuyen en una parte importante a la morbilidad y mortalidad tanto de la madre como del niño. En esta sección

se describen algunos de esos trastornos, en los que el conocimiento de las lesiones morfológicas contribuye a comprender la enfermedad clínica.

INFLAMACIONES E INFECCIONES DE LA PLACENTA

Las infecciones pueden llegar a la placenta por dos vías: 1) ascenso a través del canal del parto, o 2) diseminación hematológica (transplacentaria).

Las *infecciones ascendentes* son, con diferencia, las más frecuentes. En la mayor parte de los casos son bacterianas y se asocian a la rotura prematura de las membranas fetales. En el examen microscópico, el corioamnios muestra infiltrado neutrófilo asociado a edema y congestión (corioamnionitis aguda). Cuando se extiende más allá de las membranas, la infección puede afectar al cordón umbilical y las vellosidades placentarias, lo que da lugar a una vasculitis aguda del cordón (funisitis). Las infecciones ascendentes se deben a *Mycoplasma*, *Candida* y cualquiera de las muchas bacterias de la flora vaginal.

Con menor frecuencia, las infecciones placentarias pueden producirse por la *diseminación hematológica* de las bacterias y otros microorganismos. En el examen histológico, las vellosidades placentarias son las estructuras más afectadas (vellositis). La sífilis, la tuberculosis, al listeriosis, la toxoplasmosis y varios virus (rubéola, citomegalovirus o virus del herpes simple) pueden causar una vellositis placentaria. Las infecciones transplacentarias pueden afectar al feto y dan lugar al denominado complejo TORCH (toxoplasmosis, otras infecciones, rubéola, citomegalovirus, herpes) (v. capítulo 6).

EMBARAZO ECTÓPICO

El embarazo ectópico se define como la implantación de un óvulo fecundado en cualquier lugar distinto del útero. Hasta el 1% de las gestaciones son ectópicas. En más del 90% de los casos la implantación tiene lugar en los oviductos (embarazo tubárico). También se localizan en los ovarios y la cavidad abdominal. Cualquier factor que retrase el paso del ovario hacia los oviductos predispone al embarazo ectópico. En la mitad de los casos, el paso más lento se puede atribuir a una inflamación y una cicatrización crónicas en los oviductos, y los tumores intrauterinos y la endometriosis también impiden el paso del óvulo. En el otro 50% de las gestaciones tubáricas no hay una causa anatómica evidente. Los embarazos ováricos son consecuencia de algunos casos, poco frecuentes, en los que el óvulo es fecundado en el mismo momento en que se rompe el folículo. La gestación dentro de la cavidad abdominal se produce cuando el huevo fecundado se cae del extremo con fimbrias del oviducto y se implanta en el peritoneo.

MORFOLOGÍA

En todas las localizaciones, el desarrollo inicial del embarazo ectópico prosigue con normalidad, con formación de tejido placentario, saco amniótico y cambios deciduales. En los embarazos tubáricos, la placenta invasora termina expandiéndose por la pared del oviducto y provocando un **hematoma intratubárico (hematosálpinx)**, **hemorragia intraperitoneal** o ambos. La trompa suele estar distendida por un coágulo sanguíneo recién formado que contiene fragmentos de tejido placentario gris y partes del feto. El diagnóstico histológico depende de la visualización de las vellosidades placentarias o, en casos menos frecuentes, del embrión.

Hasta que se produzca la rotura, el embarazo ectópico puede ser indistinguible de uno normal, con cese de la menstruación y

elevación de las concentraciones de hormonas placentarias en suero y orina. Bajo la influencia de esas hormonas, el endometrio (aproximadamente en el 50% de los casos) sufre las características de hipersecreción y los cambios deciduales propios del embarazo. Sin embargo, la ausencia de concentraciones elevadas de gonadotropinas no excluye el diagnóstico, ya que es frecuente que la inserción sea deficiente y se produzca necrosis de la placenta ectópica. La rotura de un embarazo ectópico puede ser desastrosa, con el inicio súbito de un dolor abdominal intenso y signos de abdomen agudo, a menudo seguido de shock. Es necesaria una intervención quirúrgica inmediata.

RESUMEN

Embarazo ectópico

- El embarazo ectópico se define como la implantación del huevo fecundado fuera del cuerpo uterino. Aproximadamente el 1% de los embarazos se implantan en una zona ectópica; la más frecuente es la trompa de Falopio.
- La salpingitis crónica con cicatrización es un factor de riesgo importante de embarazo ectópico tubárico.
- La rotura de un embarazo ectópico es una urgencia médica que, sin tratamiento, puede hacer que la madre se desangre y muera.

ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Los tumores trofoblásticos gestacionales se han dividido en función de su histopatología en tres categorías morfológicas superpuestas: *mola hidatídica*, *mola invasiva* y *coriocarcinoma*, cuya agresividad varía desde las molas hidatídicas benignas hasta los coriocarcinomas altamente malignos. Todos ellos elaboran gonadotropina coriónica humana (hCG), que se puede detectar en sangre y orina en concentraciones considerablemente mayores que las que se encuentran durante un embarazo normal. Además de facilitar el diagnóstico, se puede usar el aumento o la disminución de las concentraciones hormonales en sangre u orina para el seguimiento de la eficacia del tratamiento. Los médicos prefieren el término global *enfermedad trofoblástica gestacional*, ya que la respuesta al tratamiento, valorada por las concentraciones hormonales, es mucho más importante que la subtipificación anatomopatológica de las lesiones. No obstante, la genética, la anatomía patológica y la evolución natural de esos trastornos son suficientemente distintas como para merecer un comentario independiente de cada uno de ellos.

Mola hidatídica: completa y parcial

La mola hidatídica típica es una masa voluminosa de vellosidades coriónicas tumefactas, a veces con dilataciones quísticas, con el aspecto macroscópico de estructuras similares a uvas. Las vellosidades tumefactas están cubiertas por cantidades variables de epitelio coriónico normal o intensamente atípico. Existen dos subtipos diferenciados de mola hidatídica: *completa* y *parcial*. Las molas completas no son compatibles con la embriogénesis y nunca contienen partes fetales. Todas las vellosidades coriónicas son anómalas, y las células epiteliales coriónicas, diploides (46,XX o, con menor frecuencia, 46,XY). La mola parcial es compatible con una formación embrionaria inicial y, por tanto, puede contener partes fetales y algunas vellosidades coriónicas normales, y casi siempre muestra triploidia (p. ej., 69,XXY) (tabla 18-4). Ambos tipos son consecuencia de la

Tabla 18-4 Características de la mola hidatídica completa y parcial

Característica	Mola completa	Mola parcial
Cariotipo	46,XX (46,XY)	Triploide (69,XXY)
Edema vellosos	Todas las vellosidades	Algunas vellosidades
Proliferación de trofoblasto	Difusa, circunferencial	Focal, ligera
hCG sérica	Elevada	Menos elevada
hCG tisular	++++	+
Riesgo de coriocarcinoma en el futuro	2%	Poco frecuente

hCG, gonadotropina coriónica humana.

fecundación anómala. En una mola completa, todo el contenido genético es aportado por dos espermatozoides (o uno diploide), con lo que se obtienen células diploides que solo contienen cromosomas paternos, mientras que en la mola parcial el huevo normal es fecundado por dos espermatozoides (o uno diploide) y da lugar a un cariotipo triploide con preponderancia de los genes paternos.

La incidencia de una mola completa es de 1-1,5 casos por cada 2.000 embarazos en EE. UU. y otros países occidentales. Por motivos que se desconocen, la incidencia es mucho mayor en países asiáticos. Las molas son más frecuentes antes de los 20 y después de los 40 años de edad, y el antecedente de la afección aumenta el riesgo de presentar mola en gestaciones sucesivas. Aunque en el pasado la mola se descubría a las 12-14 semanas de embarazo al estudiar una gestación «demasiado larga para la fecha de la última regla», el seguimiento temprano de los embarazos mediante ecografía ha reducido la edad gestacional en el momento de la detección. Tanto en las molas completas como en las parciales es típico encontrar concentraciones elevadas de hCG en la sangre materna y ausencia de latido fetal.

MORFOLOGÍA

El útero puede tener un tamaño normal en las molas iniciales, pero en casos avanzados su cavidad está expandida por una masa friable y frágil de estructuras quísticas translúcidas de paredes finas (fig. 18-19). En las molas completas se ven partes fetales en pocas ocasiones, pero son más frecuentes en las parciales. En el examen microscópico, la **mola completa** muestra tumefacción hidrópica de vellosidades coriónicas poco vascularizadas con estroma edematoso, mixomatoso y laxo. El epitelio coriónico casi siempre muestra algún grado de proliferación del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto (fig. 18-20). La clasificación histológica, que predecía la evolución clínica de las molas, ha sido remplazada por un seguimiento estricto de las concentraciones de hCG. En las **molas parciales**, el edema de las vellosidades afecta solo a algunas de ellas, y la proliferación trofoblástica es focal y ligera. Las vellosidades de las molas parciales tienen un borde festoneado e irregular característico. En la mayoría de los casos de mola parcial se detectan algunas células fetales, desde eritrocitos fetales en las vellosidades placentarias a fetos completamente formados en casos muy poco frecuentes.

En conjunto, el 80-90% de los casos no se observa la recidiva de las molas después de un legrado minucioso y el 10% de las molas completas son invasivas. No más del 2-3% dan lugar a un coriocarcinoma.

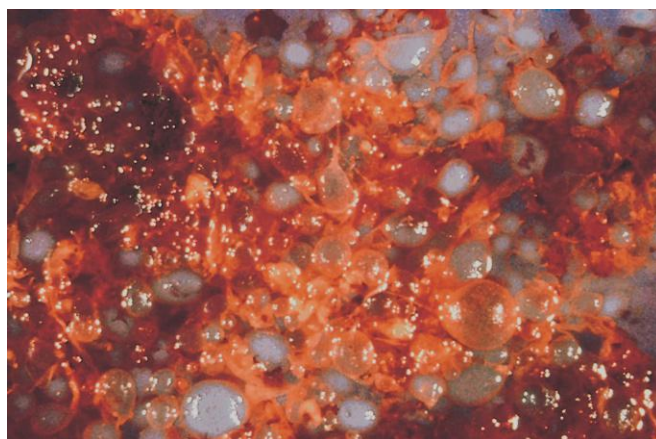


Figura 18-19 Mola hidatídica completa, compatible con las numerosas vellosidades tumefactas (hidrópicas).

Mola invasiva

Las molas invasivas son molas completas que tienen un comportamiento local más invasivo pero sin el potencial metastásico agresivo del coriocarcinoma. Una mola invasiva conserva las vellosidades hidrópicas, que penetran hasta la zona profunda de la pared uterina y pueden provocar su rotura e incluso una hemorragia que podría resultar mortal. En el examen microscópico, el epitelio de las vellosidades muestra cambios atípicos con proliferación de los componentes trofoblásticos y sincitiales.

Aunque la intensa invasividad de esta lesión hace que su extracción sea técnicamente difícil, no se producen metástasis. Es posible que se produzca la embolización de las vellosidades hidrópicas hacia órganos distantes, como los pulmones o el cerebro, pero esos émbolos no constituyen metástasis verdaderas y, de hecho, pueden involucionar espontáneamente. Debido a una invasión más profunda en el miometrio, la mola invasiva es difícil de extraer por completo mediante legrado, por lo que es necesario ampliar el tratamiento si las concentraciones de β -hCG séricas se mantienen elevadas. Afortunadamente, en la mayoría de los casos la curación es posible con quimioterapia.

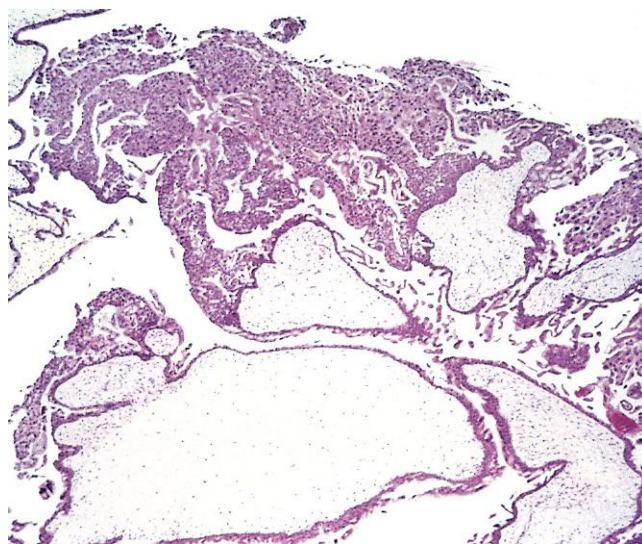


Figura 18-20 Mola hidatídica completa. En esta imagen microscópica se visualizan vellosidades hidrópicas distendidas (parte inferior) y proliferación del epitelio coriónico (parte superior).

(Por cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Coriocarcinoma gestacional

El coriocarcinoma, un tumor maligno muy agresivo, se origina en el epitelio coriónico gestacional o, con menor frecuencia, a partir de las células totipotenciales dentro de las gónadas (como un tumor de células germinales). Esos tumores son poco frecuentes en el hemisferio occidental; por ejemplo, en EE. UU. la incidencia es de 1 caso de cada 30.000 gestaciones, pero es mucho más frecuente en países asiáticos y africanos, donde alcanza una frecuencia de 1 caso por cada 2.000 gestaciones. Aproximadamente el 50% de los coriocarcinomas se originan a partir de una mola hidatídica completa, el 25% aparecen después de un aborto y el resto se manifiestan después de un embarazo normal. Dicho de otro modo, cuanto más anómala sea la concepción, mayor será el riesgo de desarrollar un coriocarcinoma gestacional. En la mayoría de los casos, el coriocarcinoma se manifiesta por una secreción de tono marrón sanguinolenta acompañada por la elevación de las concentraciones de β -hCG en sangre y orina en ausencia de un aumento de tamaño importante del útero, como cabría esperar si se tratase de una mola. En general, las concentraciones de β -hCG están mucho más elevadas que las asociadas a una mola.

MORFOLOGÍA

Los coriocarcinomas suelen tener el aspecto de una masa uterina necrótica hemorrágica. A veces, la necrosis es tan extensa que queda poco tumor viable; de hecho, la lesión primaria puede «autodestruirse» y solo las metástasis indicarán su origen. En etapas muy tempranas, el tumor se introduce en el miometrio y en los vasos. **Al contrario que en las molas hidatídicas y en las invasivas, no se forman vellosidades coriónicas, sino que el tumor está formado por citotrofbastos y sincitiotrofbastos cúbicos anaplásicos (fig. 18-21).**

En el momento en que se descubren la mayor parte de los coriocarcinomas ya se ha producido una extensa diseminación hacia los pulmones (50%), la vagina (30 al 40%), el cerebro, el hígado o los riñones. La invasión de los vasos linfáticos es poco frecuente.

A pesar de la naturaleza tan agresiva del coriocarcinoma placentario, esos tumores son notablemente sensibles a la quimioterapia. Casi el 100% de las pacientes afectadas consiguen

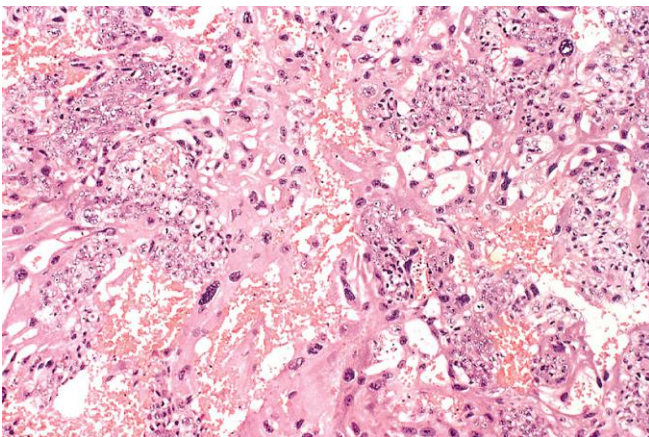


Figura 18-21 Coriocarcinoma. En este campo se muestran citotrofbasto neoplásico y sincitiotrofbasto multinucleado.

(Por cortesía del Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

curarse, incluso si presentan metástasis en lugares distantes como los pulmones. Por el contrario, la respuesta a la quimioterapia de los coriocarcinomas que se originan en las gónadas (ovario o testículo) es relativamente mala. Cabe destacar que la diferencia en el pronóstico puede estar relacionada con la presencia de antígenos paternos en los coriocarcinomas placentarios, que no existen en las lesiones gonadales. Posiblemente la respuesta inmunitaria de la madre frente a los antígenos extraños (paternos) ayude a eliminar el tumor, al actuar como adyuvante a la quimioterapia.

Tumor trofoblástico del lecho placentario

Los tumores trofoblásticos que aparecen en el lecho placentario derivan de la zona de implantación de la placenta o del trofoblasto intermedio. Se trata de tumores diploides poco frecuentes, a menudo con cariotipo XX, que normalmente aparecen pocos meses después del embarazo. Como el trofoblasto intermedio no produce hCG en grandes cantidades, las concentraciones de hCG solo están ligeramente elevadas. Más habitualmente, esos tumores producen lactógeno placentario humano. Es típica una evolución clínica poco activa, con un desenlace favorable, en general, si el tumor está limitado al endometrio. No obstante, cabe destacar que los tumores trofoblásticos del lecho placentario no son tan sensibles a la quimioterapia como los demás tumores trofoblásticos y el pronóstico es malo cuando se ha producido su extensión fuera del útero.

RESUMEN

Enfermedad trofoblástica gestacional

- La mola se debe a una contribución anómala de los cromosomas paternos en la gestación.
- Las molas parciales son triploides y tienen dos juegos de cromosomas paternos. Normalmente se acompañan de tejido fetal. La tasa de persistencia de la enfermedad es baja.
- Las molas completas son diploides y todos los cromosomas proceden del padre. No hay tejido embrionario o fetal asociado a la mola completa.
- Entre las molas completas, el 10-15% se asocian a enfermedad persistente que suele adoptar la forma de una mola invasiva. Solo el 2% de las molas completas evolucionan a un coriocarcinoma.
- El coriocarcinoma gestacional es un tumor muy invasivo y, con frecuencia, metastásico, que, al contrario que el coriocarcinoma ovárico, responde a la quimioterapia y puede curarse en la mayoría de los casos.
- El tumor trofoblástico del lecho placentario es un tumor del trofoblasto intermedio, poco activo y que, normalmente, se detecta en estadios iniciales. Produce lactógeno placentario humano y no responde bien a la quimioterapia.

PREECLAMPSIA/ECLAMPSIA (TOXEMIA DEL EMBARAZO)

El desarrollo de hipertensión, acompañada por proteinuria y edema en el tercer trimestre del embarazo, se denomina *preeclampsia*. Este síndrome se presenta en el 5-10% de las gestaciones, en particular en el primer embarazo de mujeres mayores de

35 años. En los casos más graves se pueden presentar convulsiones y, entonces, el complejo sintomático se denomina *eclampsia*. Dada la costumbre histórica, la preeclampsia y la eclampsia aún se denominan a veces *toxemia del embarazo*. No obstante, este término es inapropiado, ya que nunca se ha identificado una toxina hematógena. El reconocimiento y el tratamiento precoz de la preeclampsia han hecho que la eclampsia, en particular la que resulta mortal, sea poco frecuente.

Se desconocen los acontecimientos concretos que desencadenan estos síndromes, aunque una característica común que subyace en todos los casos es el *flujo sanguíneo materno insuficiente hacia la placenta, como consecuencia de un remodelado inadecuado de las arterias espirales del lecho vascular uteroplacentario*. En el embarazo normal, las paredes musculoesqueléticas de las arterias espirales son invadidas por el trofoblasto, lo que les permite dilatarse y dar lugar a sinusoides vasculares amplios. En la preeclampsia y la eclampsia se observa el deterioro de este remodelado, las paredes elásticas musculares están retenidas y los canales se mantienen estrechos. El descenso del flujo sanguíneo uteroplacentario parece dar lugar a hipoxia placentaria, disfunción placentaria y desplazamiento a un estado antiangiogénico sistémico. Concretamente, se ha observado el aumento de los factores antiangiogénicos circulantes Flt1 soluble (sFlt1) y endoglina soluble (sEng) y la reducción de la concentración de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de la placenta (PIGF). Se ha propuesto que esos trastornos dan lugar a una *disfunción de las células endoteliales, a hiperreactividad vascular y a una microangiopatía de órganos diana*.

Aunque aún no se han definido las bases exactas de la preeclampsia, esta afección se ha asociado a varias consecuencias graves:

- *Infarto placentario*, que se debe a la hipoperfusión crónica
- *Hipertensión*, debida a la disminución de la producción endotelial de la prostaciclina (es decir, prostaglandina I_2) y de la prostaglandina E_2 vasodilatadoras, así como al aumento de la producción del tromboxano A_2 vasoconstrictor
- *Hipercoagulabilidad*, que se debe a la disfunción endotelial y a la liberación de factor tisular desde la placenta
- *Fracaso de órganos diana*, principalmente del riñón y del hígado, que tiene lugar en pacientes con eclampsia florida. Aproximadamente el 10% de las pacientes con preeclampsia grave desarrollan el denominado síndrome HELLP, que se caracteriza por hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones morfológicas de la preeclampsia y la eclampsia son variables y se correlacionan, hasta cierto punto, con la gravedad del trastorno. Las **anomalías placentarias** consisten en:

- **Infartos**, que pueden ser una característica del embarazo normal, pero que son mucho más numerosos en caso de preeclampsia o eclampsia graves
- **Hemorragias retroplacentarias**
- **Maduración prematura de las vellosidades placentarias** asociadas a edema de las vellosidades, hipovascularización y aumento de la producción de nudos epiteliales sincitiales
- **Necrosis fibrinoide** y acumulación focal de macrófagos con lípidos (aterosis aguda) de los vasos deciduales

Características clínicas

La preeclampsia se presenta insidiosamente durante las semanas 24 y 25 de la gestación, con edema, proteinuria y aumento de la presión arterial. Si la afección evoluciona a eclampsia, la función renal se deteriorará, la presión arterial aumentará aún más y aparecerán convulsiones. El adecuado tratamiento al comienzo de la evolución detiene las alteraciones orgánicas asociadas y las anomalías se resuelven poco después del parto o de la cesárea.

RESUMEN

Preeclampsia/eclampsia

- La preeclampsia se debe a anomalías del flujo sanguíneo materno y placentario, con isquemia e infarto consecuentes de la placenta y anomalías en la producción de agentes vasodilatadores.
- La preeclampsia se caracteriza por edema, proteinuria e hipertensión en el segundo y tercer trimestres del embarazo.
- Además, la eclampsia se caracteriza por la presencia de convulsiones. Puede ser mortal cuando se acompaña de daño multiorgánico.

MAMA

Las lesiones de la mama en la mujer son mucho más frecuentes que en el hombre y normalmente adoptan la forma de nódulos o masas palpables, a veces dolorosos. Afortunadamente, en su mayor parte son inofensivas, pero, como es bien sabido, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres (excluida la neoplasia de piel) y ocupa el segundo lugar después del pulmón como causa de muerte relacionada con el cáncer. Por tanto, no es infrecuente que las mujeres soliciten evaluación ante la más mínima sospecha de un *bulto* en la mama (fig. 18-22).

Comenzaremos nuestra exposición sobre las enfermedades de la mama con las lesiones benignas o no neoplásicas. Antes de plantear los cambios fibroquísticos, que son tremendamente frecuentes, algunas lesiones relativamente leves justifican una breve mención. Los *pezones o el tejido mamario supernumerarios* pueden encontrarse en cualquier lugar de la cresta mamaria embrionaria (línea láctea).

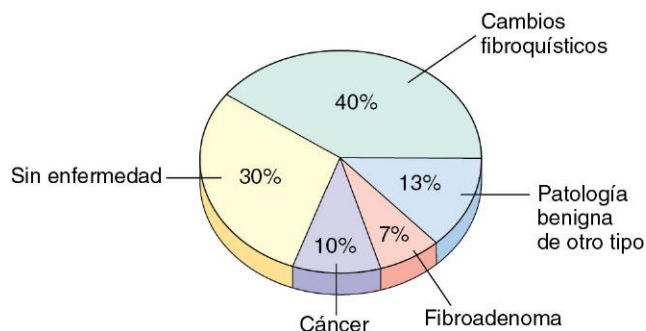


Figura 18-22 Hallazgos histopatológicos en una serie de mujeres que solicitaron evaluación por «masas» en la mama.

Además de ser una curiosidad, esas anomalías congénitas padecen las mismas enfermedades que afectan a la mama normal. La *inversión congénita del pezón* tiene importancia clínica, ya que se pueden producir alteraciones similares en presencia de un cáncer subyacente. El *galactoceo* aparece durante la lactancia por la dilatación quística de un conducto obstruido. Además de que los «bultos» son dolorosos, esos quistes se pueden romper y desencadenar una reacción inflamatoria local con producción de un foco indurado que hace pensar, erróneamente, en un proceso maligno.

CAMBIOS FIBROQUÍSTICOS

La denominación *fibroquístico* se aplica a una serie de cambios en la mama de la mujer que consisten, predominantemente, en la formación de quistes y fibrosis. En el pasado, esas lesiones se denominaban *enfermedad fibroquística*, pero en la actualidad se prefiere el término *cambio fibroquístico*, ya que la mayoría de ellas tienen una importancia clínica escasa, aparte de la necesidad de realizar el diagnóstico diferencial frente al cáncer.

En conjunto, los cambios fibroquísticos son las anomalías de la mama que se observan con mayor frecuencia en las mujeres premenopáusicas. Los cambios tienden a producirse durante la edad fértil y parecen ser consecuencia de los *cambios cíclicos de la mama que suelen tener lugar en el ciclo menstrual*. El tratamiento con estrógenos y los anticonceptivos orales no parecen aumentar la incidencia de esas alteraciones y, de hecho, estos últimos parecen disminuir el riesgo.

Los cambios fibroquísticos se pueden subdividir en patrones no proliferativos y proliferativos, tal como se describe a continuación.

Cambios no proliferativos

Quistes y fibrosis

Los cambios no proliferativos son el tipo más frecuente de lesiones fibroquísticas y se caracterizan por el aumento de estroma fibroso asociado a la dilatación de los conductos y a la formación de quistes de tamaño variable.

MORFOLOGÍA

Dentro de una mama se puede formar un quiste grande único, pero los cambios suelen ser multifocales y, a menudo, bilaterales. Las áreas afectadas aparecen mal definidas, con aumento difuso de las densidades y nódulos discretos en la mamografía. Los quistes varían de menos de 1 cm hasta más de 5 cm de diámetro. Sin abrir, son marrones o azules (**quistes en cúpula azul**) y están llenos de un líquido acuoso turbio (fig. 18-23). Las secreciones que hay dentro de los quistes pueden calcificarse y producir microcalcificaciones en las mamografías. El examen histológico muestra un revestimiento epitelial que puede estar aplanado o incluso totalmente atrófico en los quistes más grandes (fig. 18-24). Con frecuencia, las células de revestimiento son grandes y poligonales con citoplasma eosinófilo granular abundante y núcleos intensamente cromáticos, pequeños y redondos. Esta morfología se denomina **metaplasia apocrina** y prácticamente siempre es benigna.

El estroma que rodea todos los tipos de quistes normalmente está constituido por un tejido fibroso comprimido que ha perdido el aspecto mixomatoso delicado del estroma normal de la mama. En esta y en todas las demás variantes de los cambios fibroquísticos es frecuente observar un infiltrado linfocítico en el estroma.

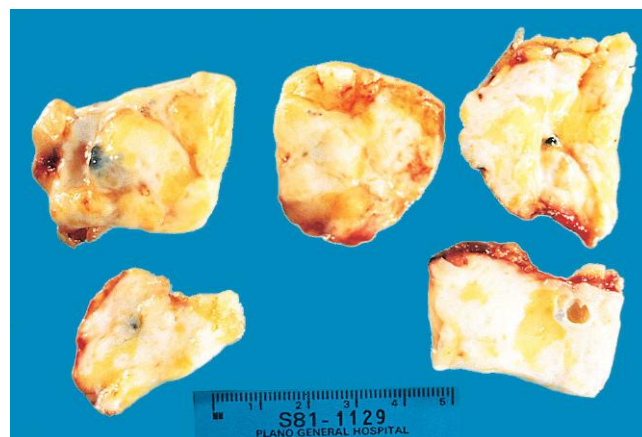


Figura 18-23 Cambios fibroquísticos en muestras de biopsia de mama. Las áreas blancas dispersas y mal delimitadas representan focos de fibrosis. En la muestra inferior derecha se observa un quiste seccionado vacío, y en las dos muestras de la izquierda se ven quistes de cúpula azul sin abrir.

(Por cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Cambios proliferativos

Hiperplasia epitelial

Los conductos normales y los lobulillos de la mama están revestidos por dos capas de células —una capa de células luminales que revisten una segunda capa de células mioepiteliales—. La *hiperplasia epitelial* se reconoce por la presencia de más de dos capas de células. El espectro de la hiperplasia epitelial varía desde una afectación leve y ordenada a hiperplasias atípicas con características que se parecen a las del carcinoma *in situ*.

MORFOLOGÍA

El aspecto macroscópico de la hiperplasia epitelial no es característico y está dominado por cambios fibrosos o quísticos coexistentes. En el examen histológico se ve un espectro casi infinito de alteraciones proliferativas. Los conductos, canalículos o lobulillos pueden estar llenos de células cúbicas dispuestas de

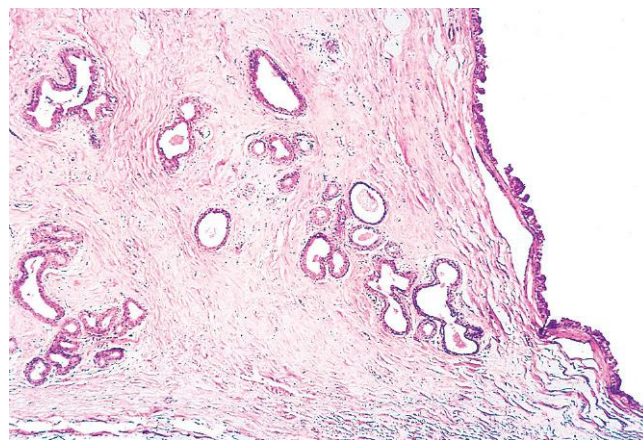


Figura 18-24 Cambio fibroquístico de tipo no proliferativo en una muestra de biopsia de mama. En este campo se observan conductos dilatados que producen microquistes y, a la derecha, la pared de un gran quiste revestido por células epiteliales.

(Por cortesía del Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

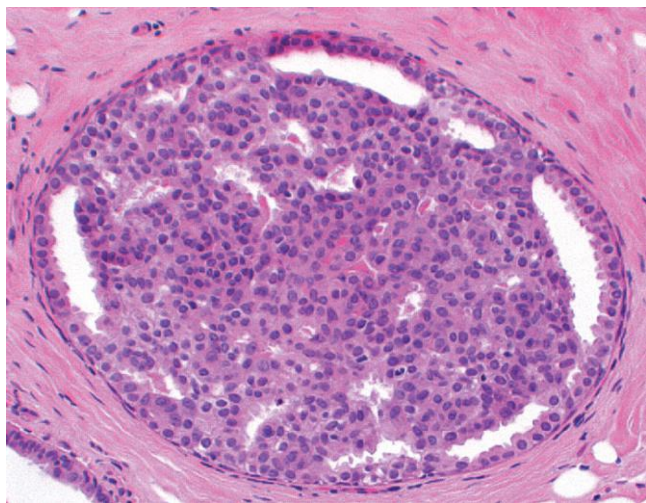


Figura 18-25 Hiperplasia epitelial en una muestra de biopsia de mama. La luz del conducto está llena de una población heterogénea de células de morfologías diferentes. En la periferia son evidentes las fenestraciones irregulares a modo de hendidura.

forma ordenada y en ellos es posible discernir los patrones de glándulas pequeñas (lo que se conoce como **fenestraciones**) (fig. 18-25). A veces, el epitelio proliferativo emite proyecciones hacia la luz del conducto (**papilomatosis ductal**). El grado de hiperplasia, valorado en parte por el número de capas de epitelio intraductal, puede ser leve, moderado o intenso. En ocasiones, la hiperplasia produce microcalcificaciones en la mamografía, lo que lleva a plantear la posibilidad de que la paciente presente cáncer.

En algunos casos, las células hiperplásicas tienen características que comportan cierta semejanza con el carcinoma ductal *in situ* (CDIS; descrito más adelante). Esta hiperplasia se conoce como **hiperplasia ductal atípica**. Por su parte, el término **hiperplasia lobulillar atípica** se utiliza para describir hiperplasias que muestran alteraciones similares a las de un carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), pero sin cumplir sus criterios diagnósticos. Tanto la hiperplasia ductal atípica como la lobulillar atípica se asocian a un aumento de riesgo de carcinoma infiltrante.

Adenosis esclerosante

El tipo de cambio fibroquístico denominado *adenosis esclerosante* es menos frecuente que los quistes y la hiperplasia, pero es importante porque sus características clínicas y morfológicas pueden ser similares a las de un carcinoma. Esas lesiones muestran una fibrosis intralobulillar intensa con proliferación de canalículos pequeños y ácinos.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, la lesión presenta una consistencia elástica y dura, similar a la de un cáncer de mama. En el examen histológico se evidencia la **proliferación característica de los espacios luminales (adenosis) revestidos por células**

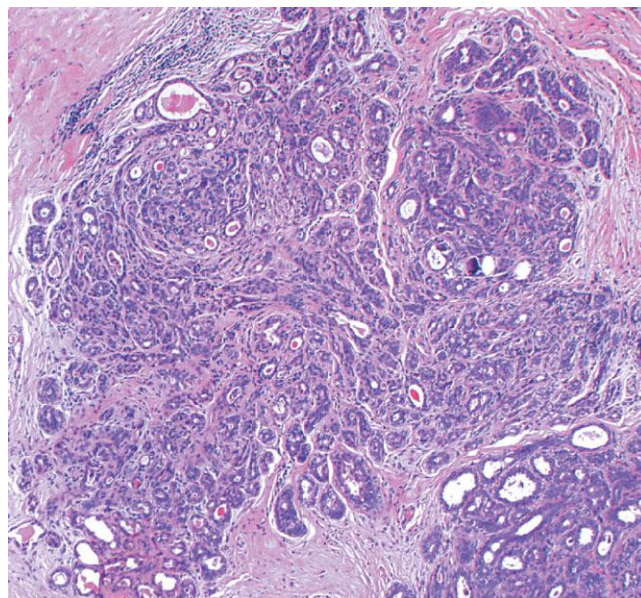


Figura 18-26 Adenosis esclerosante, biopsia de mama. La unidad conducto terminal-lobulillo afectada está aumentada de tamaño, y los ácinos están comprimidos y distorsionados por el estroma denso circundante. A diferencia del carcinoma de mama, los ácinos se organizan en un patrón arremolinado y el borde exterior está bien delimitado.

epiteliales y mioepiteliales, lo que da lugar a masas de glándulas pequeñas dentro de un estroma fibroso (fig. 18-26). Las glándulas pueden estar muy apretadas, prácticamente pegadas, con capas únicas o múltiples de células que están en contacto unas con otras. La adenosis se asocia en todos los casos a fibrosis intensa del estroma, que puede comprimir y distorsionar el epitelio en proliferación —de ahí su denominación de **adenosis esclerosante**—. Este crecimiento excesivo del tejido fibroso puede comprimir por completo la luz de los ácinos y conductos, de manera que aparecen como cordones sólidos de células —un patrón difícil de distinguir histológicamente de un carcinoma ductal infiltrante—. La presencia de capas dobles de epitelio y la identificación de los elementos mioepiteliales permiten establecer el diagnóstico correcto.

Relación entre cambios fibroquísticos y carcinoma de mama

Algunas características clínicas de los cambios fibroquísticos permiten distinguirlos de un cáncer, pero la única forma certera de establecer esta distinción es realizar una biopsia y un examen histológico. Aunque los cambios fibroquísticos son benignos, algunas características pueden conferir un aumento de riesgo de desarrollo de cáncer:

- **El riesgo de carcinoma de mama es mínimo o no aumenta:** fibrosis, cambios quísticos, metaplasia apocrina, hiperplasia leve
- **Riesgo ligeramente aumentado (1,5-2 veces):** hiperplasia moderada o intensa (sin atipia), papilomatosis ductal, adenosis esclerosante
- **Aumento importante del riesgo (5 veces):** hiperplasia atípica, tanto ductal como lobulillar

Los cambios fibroquísticos proliferativos suelen ser bilaterales y multifocales y se asocian a un aumento de riesgo de desarrollar carcinoma en ambas mamas en el futuro.

RESUMEN

Cambios fibroquísticos

- Los cambios fibroquísticos se pueden clasificar como no proliferativos (quísticos) o proliferativos.
- Las lesiones proliferativas comprenden las proliferaciones epiteliales de conductos y lobulillos (con o sin características de atipia) y adenosis (proliferación de los conductos terminales), asociadas a veces a fibrosis (adenosis esclerosante).
- La hiperplasia atípica (tanto ductal como lobulillar) se asocia a un aumento de cinco veces del riesgo de desarrollar carcinoma.

PROCESOS INFLAMATORIOS

Los procesos inflamatorios que afectan a la mama son poco frecuentes y suelen asociarse a dolor y sensibilidad en las zonas afectadas. En esta categoría se engloban varias formas de mastitis y necrosis grasa traumática, ninguna de las cuales aumenta el riesgo de presentar cáncer.

La mastitis aguda se desarrolla cuando las bacterias, normalmente *Staphylococcus aureus*, acceden al tejido mamario a través de los conductos. La inmensa mayoría de los casos debutan durante las primeras semanas de la lactancia, cuando la piel del pezón es vulnerable al desarrollo de fisuras. En la clínica, las infecciones estafilocócicas inducen alteraciones inflamatorias agudas típicas que pueden evolucionar para formar abscesos únicos o múltiples.

La *ectasia del conducto mamario* (mastitis de células plasmáticas) es una inflamación crónica no bacteriana de la mama relacionada con el espesamiento de las secreciones de la mama en los conductos excretores principales. La dilatación del conducto, y su posible rotura, provoca cambios reactivos en el tejido circundante, que se pueden presentar como una masa alrededor de la aréola mal definida con retracción del pezón, simulando las alteraciones provocadas por ciertos cánceres. Se trata de una afección poco frecuente que normalmente se detecta en mujeres de entre 40 y 60 años de edad que han tenido hijos.

MORFOLOGÍA

Normalmente, las alteraciones inflamatorias quedan limitadas a una zona drenada por uno o más de los conductos excretores principales hacia el pezón. En el examen histológico, los conductos están llenos de restos granulares que, en ocasiones, contienen leucocitos y macrófagos espumosos. El epitelio de revestimiento está destruido. **Las características más distintivas consisten en un infiltrado linfoplasmocítico prominente y ocasionales granulomas en el estroma periductal.**

La *necrosis grasa* es una lesión inocua poco frecuente cuya única importancia estriba en que da lugar a una masa. La mayoría de las mujeres afectadas refieren algún traumatismo reciente en la mama.

MORFOLOGÍA

Durante la etapa inicial de la necrosis grasa traumática, la lesión es pequeña, a menudo dolorosa, raras veces mide más de 2 cm de diámetro y está perfectamente delimitada. Consiste en un foco central de células grasas necróticas rodeadas por neutrófilos y

macrófagos espumosos, a veces con células gigantes. Más tarde, se convierte en una masa rodeada por tejido fibroso y leucocitos mononucleados, que, finalmente, es remplazada por tejido cicatricial o un quiste ocupado por restos necróticos. Pueden aparecer calcificaciones en la cicatriz o en la pared del quiste.

TUMORES DE LA MAMA

Los tumores son las lesiones más importantes de la mama en la mujer. Aunque pueden originarse a partir del tejido conjuntivo o estructuras epiteliales, son estas últimas las que dan lugar a las neoplasias malignas de la mama más frecuentes.

Fibroadenoma

El fibroadenoma es, con mucho, la neoplasia benigna de la mama más frecuente en la mujer. Se trata de un tumor bifásico compuesto por estroma fibroblástico y glándulas revestidas por epitelio, aunque solo las células estromales son clonales y verdaderamente neoplásicas. Típicamente, los fibroadenomas aparecen en mujeres jóvenes, con una incidencia máxima en la tercera década de la vida. Suelen manifestarse como masas móviles, bien delimitadas y solitarias. El aumento de estrógenos absoluto o relativo parece ser el factor contribuyente a su desarrollo. Además, los fibroadenomas pueden aumentar de tamaño al final del ciclo menstrual y durante el embarazo. Después de la menopausia pueden involucionar y calcificarse.

MORFOLOGÍA

Los fibroadenomas forman masas delimitadas de 1 a 10 cm de diámetro y consistencia firme (fig. 18-27). Al corte, se muestra una superficie blanca o parda uniforme, punteada por manchas amarillas o rosas más blandas que representan las zonas glandulares. En el examen histológico se demuestra un estroma fibroblástico laxo que contiene espacios a modo de conductos revestidos por epitelio, de varias formas y tamaños. Igual que en el tejido mamario normal, esos espacios glandulares están revestidos por células luminales y mioepiteliales con una membrana basal intacta y bien definida.

Tumor filodes

Como los fibroadenomas, los tumores filodes son bifásicos y están formados por células estromales neoplásicas y glándulas revestidas por epitelio. No obstante, el elemento estromal de esos tumores es más celular y abundante, y a menudo forma proyecciones de aspecto foliáceo revestidas por epitelio (*phylloides* es la palabra griega para «similar a una hoja»). Esos tumores son mucho menos frecuentes que los fibroadenomas y aparecen *de novo*, no a partir de otros fibroadenomas preexistentes. En el pasado, recibían el nombre de *cistosarcoma filodes* — un desafortunado término, porque estos tumores normalmente son benignos —. Las alteraciones más inquietantes indicativas de malignidad son el aumento de la celularidad en el estroma, la presencia de anaplasia, una actividad mitótica elevada, un aumento rápido del tamaño y bordes infiltrantes. Afortunadamente, la mayoría de los tumores filodes se mantienen localizados y se curan tras la resección. Es posible que se produzca la recidiva de las lesiones malignas, pero estas también tienden a mantenerse localizadas. Solo el 15% de todos los casos son claramente malignos y metastatizan a distancia.

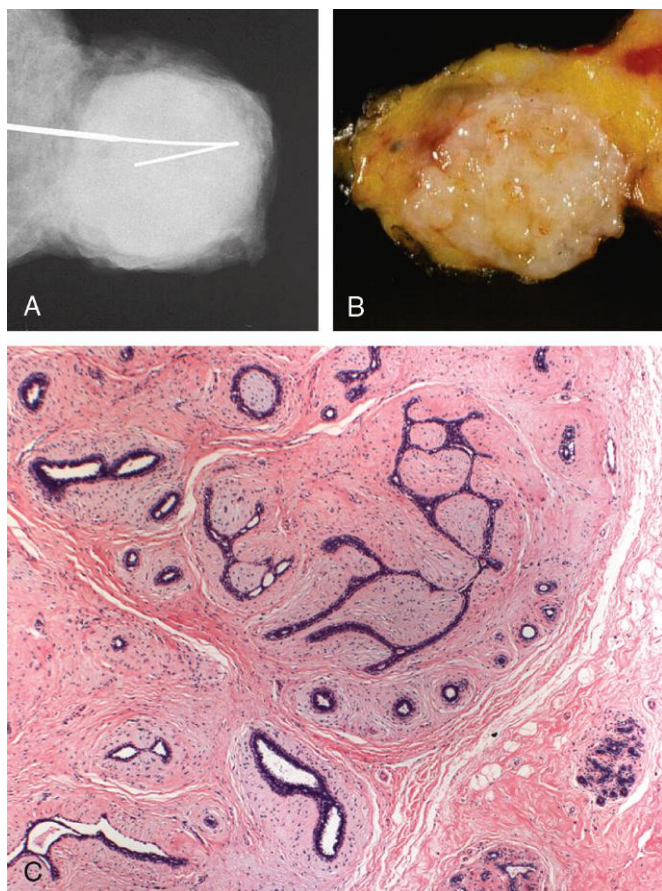


Figura 18-27 Fibroadenoma. **A.** La radiografía muestra una masa bien delimitada característica. **B.** En esta muestra macroscópica, la masa elástica está claramente bien delimitada respecto al tejido adiposo circundante. **C.** En esta microfotografía se puede ver la proliferación del estroma intralobulillar que comprime las glándulas atrapadas, creando así un borde «compresivo» que está bien delimitado respecto al tejido normal circundante.

Papiloma intraductal

El papiloma intraductal es un crecimiento papilar neoplásico benigno que se ve con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas. Típicamente, estas lesiones son solitarias y se encuentran dentro de los conductos o senos galactóforos principales. La presentación clínica puede corresponder a:

- Secreción serosa o sanguinolenta por el pezón
- Presencia de un *tumor subareolar pequeño*, de pocos milímetros de diámetro
- *Retracción del pezón*, en casos poco frecuentes

MORFOLOGÍA

Los tumores suelen ser solitarios y miden menos de 1 cm de diámetro. Están formados por masas ramificadas frágiles que crecen dentro un conducto dilatado. En el examen histológico se evidencia que están formados por múltiples papilas, cada una de ellas con un eje de tejido conjuntivo revestido por células epiteliales que forman una capa doble, con una capa luminal externa que reviste una capa mioepitelial. La presencia de la doble capa de epitelio permite distinguir el papiloma intraductal del carcinoma papilar intraductal, que puede presentarse con un cuadro clínico similar al del papiloma benigno.

Carcinoma

En 2010 se diagnosticaron más de 200.000 cánceres de mama infiltrantes en mujeres en EE. UU. y cerca de 40.000 mujeres fallecieron por esta enfermedad, lo que la convirtió en la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer, después del cáncer de pulmón, en las mujeres. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de mama es de 1 de cada 8 mujeres en ese país. En las tres últimas décadas, la mortalidad de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se ha reducido del 30 al 20%, principalmente como consecuencia de la mejoría del cribado y del tratamiento.

Epidemiología y factores de riesgo

Se ha identificado un gran número de factores de riesgo de cáncer de mama. En la *tabla 18-5* se han clasificado en grupos en función de su relación más clara o no tan evidente, y se indica, cuando es posible, el riesgo relativo que supone cada uno de ellos. Algunos de los factores de riesgo más importantes se resumen a continuación.

Edad. El riesgo aumenta paulatinamente a lo largo de la vida, en particular después de la menopausia, y alcanza su máximo hacia los 80 años de edad. El 75% de las mujeres con cáncer de mama son mayores de 50 años y solo el 5% tienen menos de 40 años.

Variaciones geográficas. Se han descrito diferencias sorprendentes en las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de mama en los distintos países. El riesgo de desarrollar esta enfermedad es significativamente mayor en Norteamérica y en el norte de Europa con respecto a Asia y África. Por ejemplo, las

Tabla 18-5 Factores de riesgo del cáncer de mama

Factor	Riesgo relativo
Factores conocidos	
Geografía	Varía en cada zona
Edad	Aumenta después de los 30 años
Antecedentes familiares	
Familiar de primer grado con cáncer de mama	1,2-3
Premenopausia	3,1
Premenopausia y bilateral	8,5-9
Posmenopausia	1,5
Posmenopausia y bilateral	4-5,4
Historia menstrual	
Edad de la menarquia < 12 años	1,3
Edad de la menopausia > 55 años	1,5-2
Embarazo	
Primer hijo nacido vivo entre los 25 y los 29 años	1,5
Primer hijo nacido vivo después de los 30 años	1,9
Primer hijo nacido vivo después de los 35 años	2-3
Nulípara	
Enfermedad benigna de la mama	3
Enfermedad proliferativa sin atipia	1,6
Enfermedad proliferativa con hiperplasia atípica	>2
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	6,9-12
Otros factores posibles	
Estrógenos exógenos	
Anticonceptivos orales	
Obesidad	
Dieta rica en grasas	
Consumo de alcohol	
Tabaquismo	

Datos tomados de Bilimoria MM, Morrow M: The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. CA Cancer J Clin 46:263, 1995.

tasas de incidencia y mortalidad son cinco veces mayores en EE. UU. que en Japón. Estas diferencias parecen deberse más a factores medioambientales que a cuestiones genéticas, ya que las emigrantes desde zonas de baja incidencia a otras de incidencias mayores tienden a adquirir las tasas de sus países de adopción, y viceversa. Parecen estar implicados la dieta, los patrones de reproducción y los hábitos de lactancia.

Raza y etnia. La tasa más alta de cáncer de mama se detecta en mujeres caucásicas no hispanas, si bien estas y las afroamericanas tienden a desarrollar la enfermedad a una edad más temprana y tienen más probabilidades de tener tumores agresivos que se presentan en un estadio avanzado. Tales disparidades entre etnias son objeto de intensos estudios y actualmente se consideran debidas a la combinación de diferencias genéticas y factores sociales, como las opciones de estilo de vida y el acceso a la asistencia sanitaria.

Otros factores de riesgo. Se ha demostrado la utilidad de la *exposición prolongada a estrógenos exógenos* después de la menopausia, como sucede con el tratamiento hormonal sustitutivo, para la prevención de la osteoporosis. Sin embargo, de acuerdo con estudios recientes, el uso a un plazo relativamente corto del tratamiento hormonal con estrógenos combinados con progestágenos se asocia a un aumento de riesgo de presentar cáncer de mama, a un diagnóstico del cáncer de mama en un estadio más avanzado y a una incidencia mayor de anomalías en las mamografías. La preponderancia del efecto nocivo respecto a los beneficios del tratamiento combinado con estrógenos más progestágenos propuesta en el informe del *Women's Health Initiative* de 2002 supuso una brusca disminución en la utilización de este tratamiento y la reevaluación formal del tratamiento hormonal en la perimenopausia.

No se ha demostrado que el uso de *anticonceptivos orales* afecte al riesgo de cáncer de mama, incluso en mujeres que los han tomado durante mucho tiempo o que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama.

La *radiación ionizante* sobre el tórax aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La magnitud del riesgo depende de la dosis de radiación, del tiempo transcurrido desde la exposición y de la edad. Solo parecen estar afectadas las mujeres en las que la radiación se produjo antes de los 30 años, durante el desarrollo de la mama. Por ejemplo, aparece un cáncer de mama en el 20-30% de las mujeres que recibieron radioterapia por un linfoma de Hodgkin durante su adolescencia o al inicio de la edad adulta, pero el riesgo no se eleva en las que fueron tratadas en edades posteriores. Es importante resaltar que las dosis bajas de radiación asociadas a un cribado mamográfico no tienen un efecto significativo en la incidencia de cáncer de mama.

Mediante el análisis de estudios poblacionales se ha implicado la participación de *muchos otros factores de riesgo menos conocidos*, como la obesidad, el consumo de alcohol y una dieta rica en grasas, en el desarrollo del cáncer de mama. El riesgo asociado a la obesidad parece deberse a la exposición de la mama a los estrógenos producidos por el tejido adiposo.

PATOGENIA

Las causas del cáncer de mama aún no se conocen con detalle, si bien parece que tres grupos de influencias son importantes: 1) cambios genéticos; 2) influencias hormonales, y 3) variables medioambientales.

Cambios genéticos. Como sucede con todos los cánceres, en la oncogenia de la mama subyacen mutaciones que afectan a los protooncogenes y a los genes supresores tumorales del epitelio. Entre los mejor conocidos, cabe citar la **sobre-**

expresión del protooncogén HER2/NEU, que está amplificado hasta en el 30% de los cánceres de mama infiltrantes. Este gen pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico, y su sobreexpresión se asocia a mal pronóstico. **En algunos cánceres de mama humanos se ha descrito también la amplificación de los genes RAS y MYC.** También se pueden detectar mutaciones de los genes supresores tumorales *RB* y *TP53*, muy conocidos. La hipermetilación del promotor puede dar lugar a la inactivación de un gran número de genes, incluido el gen del receptor de estrógenos. Indudablemente, el proceso de transformación implica múltiples alteraciones genéticas adquiridas que se pueden presentar en varias combinaciones y provocar diferentes subtipos de cáncer de mama. **El perfil de la expresión génica permite separar el cáncer de mama en cuatro subtipos moleculares:** 1) luminal A (positivo para los receptores estrógenos, negativo a *HER2/NEU*); 2) luminal B (positivo para los receptores estrógenos, sobreexpresión de *HER2/NEU*); 3) *HER2/NEU* positivo (sobreexpresión de *HER2/NEU*, negativo para receptores estrógenos), y 4) de tipo basal (negativo para los receptores estrógenos y para *HER2/NEU*). Estos subtipos se asocian a evoluciones diferentes y, en algunos casos, también a tratamientos distintos.

Aproximadamente el 10% de los cánceres de mama están relacionados con mutaciones hereditarias específicas. Las mujeres que son portadoras de un gen de susceptibilidad a cáncer de mama tienen más probabilidades de tener un cáncer bilateral, otras formas de cáncer en la familia (p. ej., cáncer de ovario) y antecedentes familiares (es decir, varios familiares de primer grado afectados antes de la menopausia), de desarrollar cáncer de mama antes de la menopausia y de pertenecer a determinados grupos étnicos (p. ej., descendientes de judíos asquenazíes). **Un tercio de las mujeres con cáncer de mama hereditario tienen mutaciones en BRCA1 (en el lugar cromosómico 17q21.3) o BRCA2 (situado en la banda cromosómica 13q12-13).** Esos genes codifican proteínas complejas grandes que no presentan una gran homología entre sí o con otras proteínas. Aunque las bases moleculares de su importante asociación con el cáncer de mama aún son objeto de estudio, se cree que tanto *BRCA1* como *BRCA2* actúan en una vía de reparación común del ADN (v. capítulo 5).

Genéticamente, *BRCA1* y *BRCA2* son genes supresores tumorales clásicos, ya que el cáncer aparece solo cuando ambos alelos están inactivados o son defectuosos —en el primer caso, por una lesión genética causada por una mutación de la línea germinal y, en el segundo, por una mutación somática ulterior—. Se puede efectuar el estudio genético, pero su utilidad se complica por la existencia de cientos de alelos mutantes diferentes, de los cuales solo algunos confieren susceptibilidad. El grado de penetración, la edad en el momento de inicio del cáncer y la susceptibilidad a otros tipos de cánceres difieren en cada mutación. Sin embargo, la mayoría de las portadoras desarrollan un cáncer de mama hacia los 70 años en comparación con solo el 7% de las mujeres que no son portadoras de una mutación. La función de esos genes en el cáncer de mama esporádico no hereditario es menos evidente, ya que no es frecuente detectar mutaciones que afecten a *BRCA1* y *BRCA2* en los tumores esporádicos. Otras enfermedades genéticas menos frecuentes asociadas a cáncer de mama son el síndrome de Li-Fraumeni, causado por mutaciones de la línea germinal en *TP53* (v. capítulo 5); el síndrome de Cowden, por mutaciones de la línea germinal en *PTEN* —mencionado antes, en la sección

«Carcinoma endometrial»— (v. también capítulo 14), y los portadores de genes de ataxia-telangiectasia (v. capítulo 5).

Influencias hormonales. El exceso de estrógenos endógenos, o, con mayor precisión, el desequilibrio hormonal, tiene claramente un papel importante. Muchos de los factores de riesgo mencionados (una larga duración de la vida fértil, nuliparidad y edad avanzada en el momento del nacimiento del primer hijo) implican un aumento de la exposición a los estrógenos sin oposición de progesterona (v. tabla 18-5). Los tumores ováricos funcionales que elaboran estrógenos se asocian a cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas. Esos estrógenos estimulan la producción de factores de crecimiento, como el transformador α , el derivado de las plaquetas y el de los fibroblastos, y otros que podrían estimular el desarrollo del tumor a través de mecanismos paracrin y autocrinos.

Variables ambientales. Se sospecha que el entorno puede ejercer alguna influencia, dada la incidencia variable del cáncer de mama en grupos genéticamente homogéneos y por las diferencias geográficas de su prevalencia, que ya hemos comentado.

MORFOLOGÍA

La ubicación más frecuente de los tumores dentro de la mama es el cuadrante superior externo (50%), seguida por la porción central (20%). En torno al 4% de las mujeres con cáncer de mama tienen tumores primarios bilaterales o lesiones secuenciales en la misma mama.

Los cánceres de mama se clasifican de acuerdo a si han penetrado o no la membrana basal limitante: los que se mantienen dentro de este límite se denominan carcinomas *in situ*, y los que se han extendido más allá, carcinomas invasivos o infiltrantes. En esta clasificación, las formas principales del carcinoma de mama son las siguientes:

- A. No infiltrantes
 1. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)
 2. Carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS)
- B. Invasivos (infiltrantes)
 1. Carcinoma ductal infiltrante («no especificado de otro modo»), el subtipo más frecuente de carcinoma infiltrante
 2. Carcinoma lobulillar infiltrante
 3. Carcinoma medular
 4. Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso)
 5. Carcinoma tubular
 6. Otros tipos

Carcinoma no infiltrante (in situ)

Hay dos tipos de carcinoma de mama no invasivo: CDIS y CLIS. Los estudios morfológicos muestran que ambos tipos normalmente se originan a partir de células de la unidad lobulillo-conducto terminal. El CDIS tiende a llenar y distorsionar espacios de tipo ductal, mientras que el CLIS normalmente expande los ácinos de los lobulillos, pero sin alterarlos. Ambos quedan limitados dentro de la membrana basal y no invaden el estroma o los canales linfovascuales.

El **CDIS** presenta una amplia variedad de aspectos histológicos. Los patrones estructurales a menudo son mixtos y comprenden los tipos sólido, comedoniario, cribiforme, papilar, micropapilar y adherido (*clinging*). En todos ellos puede haber

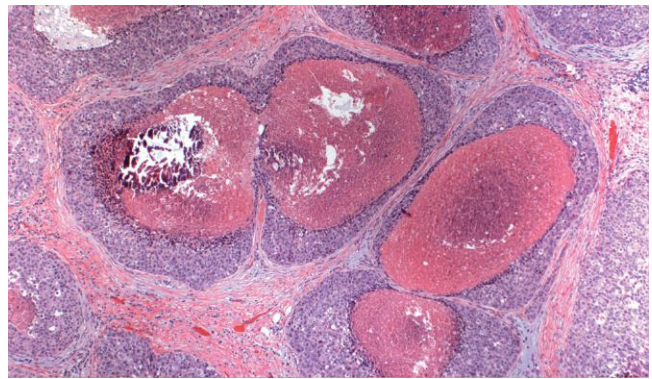


Figura 18-28 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de patrón comedoniario. Varios conductos adyacentes están llenos del tumor asociado a grandes zonas centrales de necrosis y restos calcificados. Este tipo de CDIS es el que se detecta con mayor frecuencia como calcificaciones radiológicas.

necrosis. El aspecto nuclear tiende a ser uniforme en un caso dado, y varía de insignificante y monótono (grado nuclear bajo) a pleomorfo (grado nuclear alto). El subtipo **comedoniario** es característico y presenta células con núcleos de grado alto con necrosis central extensa (fig. 18-28). El nombre deriva del aspecto similar a la pasta de dientes del tejido necrótico, cuya extrusión se produce desde los conductos seccionados cuando se aplica una suave presión. **Las calcificaciones a menudo se asocian a un CDIS** y se originan como restos necróticos calcificados o como material secretor calcificado. La proporción de cánceres de mama que se diagnostican en el estadio de CDIS solo es del 5% en la población no sometida a cribado, pero asciende hasta el 40% en las mujeres en las que sí se realiza el mismo, principalmente por la capacidad de la mamografía de detectar las calcificaciones. El CDIS solo se manifiesta como una masa palpable o detectable en el estudio radiológico en casos aislados. El pronóstico del CDIS es excelente y más del 97% de las pacientes sobreviven a largo plazo después de someterse a una mastectomía simple. En algunas mujeres, las metástasis a distancias se desarrollan sin recidiva local. En esos casos, las afectadas tienen un CDIS extenso de grado nuclear alto, probablemente con áreas pequeñas de infiltración no detectadas. Al menos un tercio de las mujeres que tienen áreas pequeñas de CDIS no tratado con grado nuclear bajo desarrollarán, finalmente, un carcinoma infiltrante. Cuando así sucede, normalmente aparece en la misma mama y en el mismo cuadrante que el CDIS precedente. Los métodos actuales de tratamiento pretenden erradicar el CDIS mediante cirugía y radioterapia. El tratamiento con antiestrógenos, como el tamoxifeno y la aromatasa, también puede disminuir el riesgo de recidiva.

La **enfermedad de Paget del pezón** se debe a la extensión de un CDIS hasta los conductos galactóforos y la piel contigua del pezón, produciendo un exudado costroso unilateral sobre el pezón y la piel de la aréola. En casi todos los casos, hay un carcinoma subyacente que, en el 50% de las ocasiones, es invasivo. El pronóstico se basa en el dicho carcinoma y no se ve afectado por la presencia de la enfermedad de Paget.

El **CLIS** tiene un aspecto uniforme. Las células son monomorfas, con núcleos redondos y lisos, y se presentan en cúmulos de aspecto laxo dentro de los lobulillos (fig. 18-29). Es frecuente ver vacuolas de mucina intracelulares (que a veces forman células en anillo de sello). El CLIS es prácticamente siempre un hallazgo casual, ya que, a diferencia del CDIS,

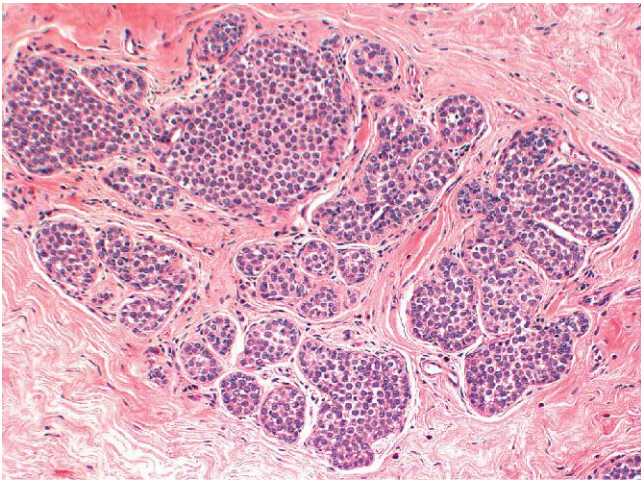


Figura 18-29 Carcinoma lobulillar *in situ*. Se ve la población monomorfa de células redondas y pequeñas laxamente unidas que llenan y expanden los ácinos de un lobulillo. La estructura lobulillar subyacente está intacta.

solo se asocia a calcificaciones en raras ocasiones. Por tanto, la incidencia de CLIS no se ha modificado en poblaciones sometidas a cribado mediante mamografía. Aproximadamente un tercio de las mujeres con CLIS desarrollarán, finalmente, un carcinoma infiltrante. A diferencia de lo que sucede en el CDIS, el **carcinoma infiltrante posterior puede originarse en cualquiera de las mamas**. La mayoría de esos cánceres son carcinomas lobulillares infiltrantes, aunque también pueden formarse carcinomas ductales infiltrantes a partir de un CLIS. Por tanto, **el CLIS es tanto un marcador de aumento de riesgo de carcinoma en ambas mamas como un precursor directo de algunos cánceres**. El tratamiento actual consiste en la quimioprevención con tamoxifeno junto al seguimiento clínico y radiológico estricto o, con menor frecuencia, la mastectomía bilateral profiláctica.



Figura 18-30 El carcinoma ductal infiltrante es evidente en esta biopsia de mama. La lesión fibrótica y dura infiltra el tejido circundante, causando así su retracción.

Carcinoma invasivo (infiltrante)

Se describen, en primer lugar, los patrones histológicos característicos de los subtipos de carcinoma invasivo, para comentar después los rasgos macroscópicos comunes a todos ellos.

El término **carcinoma ductal infiltrante** se utiliza para todos los carcinomas que no pueden ser subclasificados en uno de los tipos especializados que se describen a continuación. La mayoría (70-80%) de los cánceres se encuadrarían en este grupo. Este tipo de cáncer se asocia normalmente a CDIS y, más raramente, a CLIS. La mayoría de los carcinomas ductales producen una respuesta desmoplásica, que reemplaza la grasa normal de la mama (lo que da lugar al aumento de densidad en la mamografía) y forma una masa palpable dura (fig. 18-30). El aspecto microscópico es bastante heterogéneo y varía desde tumores con formación de túbulos bien desarrollados y grado nuclear bajo a tumores formados por sábanas de células anaplásicas (fig. 18-31). Los márgenes del tumor suelen

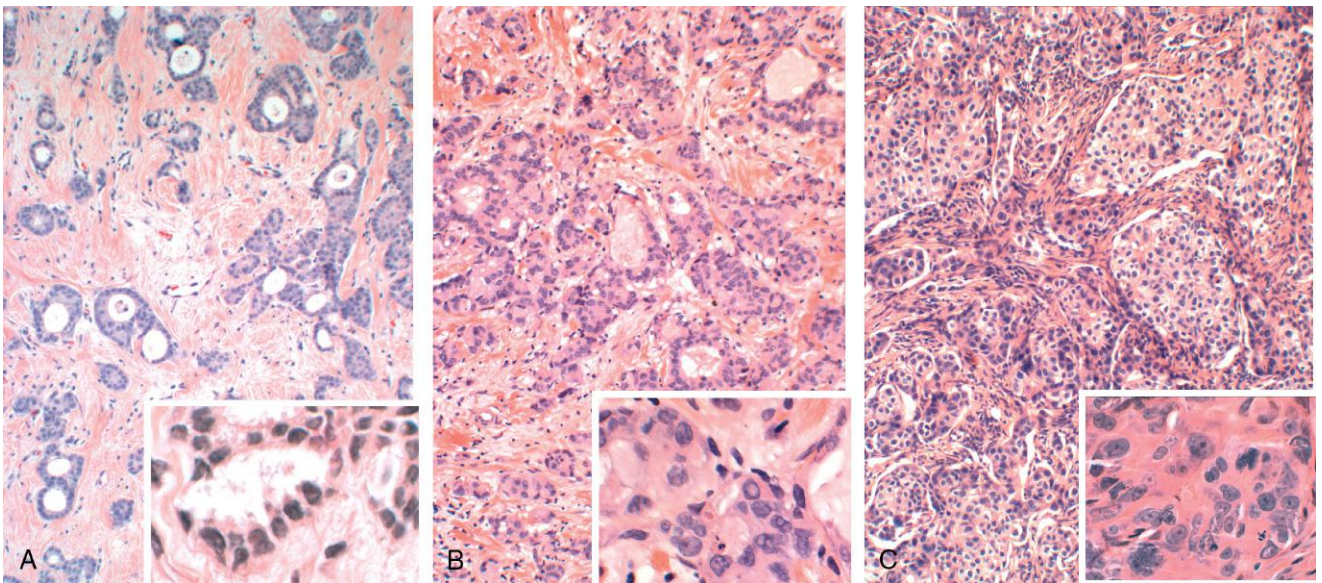


Figura 18-31 Carcinomas infiltrantes de mama de tipos no especiales (en los recuadros se muestra cada tumor a mayor aumento). **A.** El carcinoma bien diferenciado está constituido por glándulas tubulares o cribiformes que contienen células con núcleos monomorfos pequeños en el seno de una respuesta desmoplásica. **B.** El carcinoma moderadamente diferenciado muestra una formación de túbulos menor y nidos más sólidos de células con núcleos pleomorfos. **C.** El carcinoma poco diferenciado infiltra a modo de sábanas deshilachadas de células pleomorfas que contienen figuras mitóticas abundantes y áreas de necrosis tumoral.

ser irregulares. Puede observarse la invasión de los espacios linfovasculares. Dos tercios de los casos expresan receptores para estrógenos o progesterona, y en un tercio existe sobreexpresión de HER2/NEU.

El **carcinoma lobulillar infiltrante** está constituido por células con una morfología idéntica a las de un CLIS. Dos tercios de los casos se asocian a un CLIS adyacente. Las células invaden el estroma individualmente y, a menudo, se alinean en hileras o cadenas «en fila india». Este patrón de crecimiento se correlaciona con la presencia de mutaciones que anulan la función de la E-cadherina, una proteína de superficie que contribuye a la cohesión de las células epiteliales normales en la mama. Aunque la mayoría de estos tumores se manifiestan como masas palpables o aumentos de densidad en la mamografía, un subgrupo importante puede mostrar un patrón invasivo difuso sin respuesta desmoplásica, el cual puede estar clínicamente oculto. Los carcinomas lobulillares tienen un patrón de metástasis exclusivo entre todos los cánceres de mama, ya que se diseminan con mayor frecuencia hacia el líquido cefalorraquídeo, las superficies serosas, el aparato digestivo, el ovario, el útero y la médula ósea. Los carcinomas lobulillares también son, con mayor frecuencia, multicéntricos y bilaterales (10-20% de los casos). Casi todos ellos expresan receptores hormonales, mientras que la sobreexpresión de HER2/NEU es poco frecuente. Estos tumores suponen menos del 20% de todos los carcinomas de mama.

El **carcinoma inflamatorio** se define por la presentación clínica de una mama eritematosa, tumefacta y aumentada de tamaño, normalmente sin una masa palpable. El carcinoma subyacente es poco diferenciado y difusamente infiltrante. Típicamente, el carcinoma afecta a los espacios linfáticos de la dermis. El bloqueo resultante de esos canales es la causa del edema y confiere el aspecto clínico característico «inflamado». La inflamación verdadera es mínima o ausente. Muchos de esos tumores metastatizan a distancia. La supervivencia global a 5 años es inferior al 50% y, comprensiblemente, es aún menor en los casos con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

El **carcinoma medular** es un subtipo poco frecuente de carcinoma, responsable de menos del 1% de los cánceres de mama. Esos cánceres están formados por sábanas de células anaplásicas grandes con bordes bien delimitados que «com-

primen» el tejido externo (fig. 18-32, A). En la clínica, se pueden confundir con fibroadenomas. En todos los casos existe un infiltrado linfoplasmocítico muy intenso. El CDIS suele estar ausente o ser mínimo. Los carcinomas medulares se presentan con mayor frecuencia en mujeres con mutaciones de *BRCA1*, si bien la mayoría de los pacientes con carcinoma medular no son portadoras. Estos carcinomas carecen de receptores de estrógenos y progesterona en todos los casos y no hay sobreexpresión de HER2/NEU (una combinación que, a menudo, se denomina **triple negativa**).

El **carcinoma coloide (mucinoso)** también es un subtipo poco frecuente. Las células tumorales producen cantidades abundantes de mucina extracelular, que diseca el estroma circundante (fig. 18-32, B). Al igual que los carcinomas medulares, a menudo se presentan como masas bien delimitadas y se pueden confundir con fibroadenomas. En el examen macroscópico, los tumores normalmente son blandos y gelatinosos. La mayoría de las pacientes expresan receptores hormonales, pero no muestran sobreexpresión de HER2/NEU.

Los **carcinomas tubulares** se presentan en pocas ocasiones como masas palpables, pero suponen el 10% de los carcinomas infiltrantes menores de 1 cm que se detectan en el cribado mamográfico, normalmente a modo de zonas irregulares de densidad aumentada. En el examen microscópico, los carcinomas consisten en túbulos bien formados con grado nuclear bajo. Las metástasis en ganglios linfáticos son poco frecuentes y el pronóstico es excelente. Prácticamente todos los carcinomas tubulares expresan receptores hormonales y no muestran sobreexpresión HER2/NEU.

Características comunes de los cánceres infiltrantes

En todas las formas de cáncer de mama, la progresión local de la enfermedad da lugar a signos físicos similares. Los cánceres infiltrantes tienden a desarrollar adherencias y se fijan a los músculos pectorales o la fascia profunda de la pared torácica y la piel suprayacente, con la consecuente retracción o formación de un hoyuelo en la piel o el pezón. Este último es un signo importante, ya que puede ser la primera indicación de malignidad. La afectación de las vías linfáticas puede dar lugar a un linfedema localizado. En tales casos, la piel se vuelve engrosada alrededor de unos folículos pilosos exagerados, lo que confiere el aspecto de lo que se conoce como «piel de naranja».

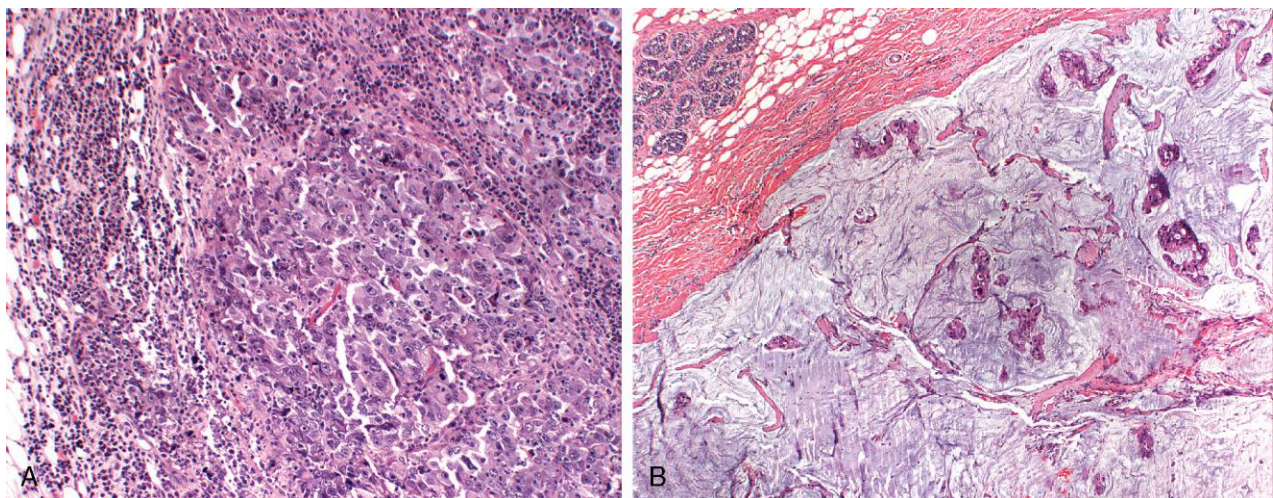


Figura 18-32 Tipos especiales de carcinoma de mama. **A.** Carcinoma medular. Las células tumorales, muy pleomorfas, crecen formando sábanas y se asocian a un infiltrado reactivo prominente de linfocitos y células plasmáticas. **B.** Carcinoma mucinoso (coloide). Las células tumorales se aprecian en pequeños cúmulos dentro de grandes masas de mucina. Obsérvese el borde bien delimitado característico, cuyo aspecto es similar al de las masas benignas.

Curso clínico

Es frecuente que sea la propia paciente o su médico quien descubra el cáncer de mama, como una masa aparentemente delimitada, solitaria, indolora y móvil. En el momento de la detección clínica, el carcinoma típicamente mide 2-3 cm de tamaño y ya afecta a los ganglios linfáticos regionales (principalmente a los axilares) en el 50% de las pacientes. Con el cribado mamográfico, es frecuente detectar los carcinomas incluso antes de que sean palpables. El tamaño medio del carcinoma infiltrante que se detecta en el cribado mamográfico es de 1 cm y solo el 15% de ellos han producido metástasis ganglionares. Además, el CDIS se detecta en el cribado antes del desarrollo del carcinoma invasivo. Cuando las mujeres envejecen, el tejido fibroso de la mama es remplazado por grasa y el cribado es más sensible, como consecuencia del aumento de la radiotransparencia de la mama y del incremento de la incidencia de malignidad. La controversia actual sobre el mejor momento para comenzar el cribado mamográfico es consecuencia de los esfuerzos que se han llevado a cabo por equilibrar los beneficios de la detección precoz del cáncer en algunas mujeres con los riesgos de exposición a la radiación, así como la morbilidad y el gasto asociados al estudio diagnóstico clínico de las lesiones benignas de la mama (falsos resultados positivos). Se está estudiando la posibilidad de utilizar la resonancia magnética como adyuvante del cribado mamográfico en pacientes jóvenes de alto riesgo con mamas densas que son difíciles de valorar en la mamografía.

La diseminación del cáncer de mama tiene lugar a través de canales linfáticos y hematógenos. Típicamente, las lesiones localizadas en el cuadrante exterior y la zona central se diseminan hacia los ganglios axilares en primer lugar. Las situadas en los cuadrantes mediales interiores viajan primero hacia los ganglios linfáticos de la arteria mamaria interna. Finalmente, se produce una diseminación hacia tejidos más alejados y prácticamente cualquier órgano o tejido del organismo resulta afectado. Las localizaciones preferentes de afectación son los pulmones, el esqueleto, el hígado, las glándulas suprarrenales y (con menor frecuencia) el cerebro, aunque ningún tejido queda exento. *Las metástasis pueden manifestarse clínicamente muchos años después de un control aparente con tratamiento de la lesión primaria, a veces hasta 15 años después.* No obstante, la probabilidad de curación aumenta con cada año que pase sin que se produzca la recidiva de la enfermedad.

El pronóstico de los cánceres de mama depende de las variables siguientes. De ellas, las tres primeras componen el sistema de estadificación conocido como TNM (del inglés *tumor-node-metastasis*, «tumor-ganglio-metástasis»):

- **Invasión y tamaño del tumor.** Los carcinomas *in situ* comportan un pronóstico excelente (supervivencia a los 5 años mayor del 90%), al igual que los carcinomas infiltrantes menores de 2 cm de tamaño (supervivencia a los 5 años del 87%).
- **Extensión de la afectación de ganglios linfáticos.** Si no hay afectación de los ganglios axilares, la supervivencia a los 5 años es cercana al 80%. La supervivencia está inversamente relacionada con el número de ganglios linfáticos afectados y es menor del 50% si hay 16 o más. Actualmente, la biopsia del ganglio centinela en la axila es el pilar de la estadificación. Este procedimiento permite identificar el ganglio linfático primario que drena el parénquima de la mama, utilizando colorante o un marcador radiactivo (o a veces, ambos). Cuando se identifican, los ganglios centinelas se extraen y se analizan con el microscopio. Si el ganglio centinela no contiene signos de carcinoma («adenopatía negativa») es un signo predictivo importante de ausencia de carcinoma metastásico en los demás ganglios linfáticos. Por el contrario, la «adenopatía positiva» es indicación para la disección

axilar completa, que se utiliza para establecer el estadio de la enfermedad.

- **Metástasis a distancia.** Son pocas las pacientes en las que el tumor se disemina por vía hematógena que consiguen la curación, si bien la quimioterapia puede prolongar la supervivencia (su supervivencia a los 5 años es del 15%, aproximadamente).
- **Grado histológico.** El sistema de clasificación más frecuente del cáncer de mama evalúa la formación de túbulos, el grado de los núcleos y la tasa mitótica. Los carcinomas bien diferenciados se asocian a un pronóstico significativamente mejor que los poco diferenciados. Los carcinomas moderadamente diferenciados han tenido inicialmente un buen pronóstico, pero la supervivencia a los 20 años se acerca a la de los poco diferenciados.
- **Tipo histológico del carcinoma.** Todos los tipos de carcinoma de mama especializados (tubular, medular y mucinoso) se asocian a un pronóstico algo mejor que los carcinomas de otros tipos no especiales (*carcinomas ductales*). Una excepción importante es el carcinoma inflamatorio, que tiene un mal pronóstico.
- **Presencia o ausencia de receptores de estrógenos o progesterona.** La presencia de receptores hormonales confiere un pronóstico algo mejor. Sin embargo, la razón práctica para determinar su presencia se basa en predecir la respuesta al tratamiento. La tasa de respuesta más alta (aproximadamente del 80%) al tratamiento antiestrógeno (ovariectomía o tamoxifeno) se encuentra en mujeres cuyas células tumorales expresan receptores tanto de estrógenos como de progesterona. Las tasas de respuesta disminuyen (del 25 al 45%) cuando hay solo receptores estrógenos. Si ambos receptores están ausentes, son muy pocas las pacientes que responden al tratamiento (menos del 10%).
- **Sobreexpresión de HER2/NEU.** La sobreexpresión de esta proteína unida a la membrana casi siempre se debe a la amplificación génica y se puede determinar mediante inmunohistoquímica (que valora las concentraciones de proteínas) o mediante hibridación *in situ* fluorescente (que analiza el número de copias del gen). La sobreexpresión se asocia a un peor pronóstico. Sin embargo, la importancia clínica de la evaluación de HER2/NEU se basa en la predicción de la respuesta al trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une a HER2/NEU e inhibe su función. Este sigue siendo uno de los mejores ejemplos de tratamiento dirigido eficaz frente a una lesión molecular específica del tumor.

Por qué se produce la recidiva de algunos cánceres después del tratamiento postoperatorio mientras que otros no lo hacen sigue siendo un misterio. Como ya se ha mencionado, el perfil de expresión génica de los cánceres de mama en micromatrices (chips de ADN) (v. capítulo 5) ha permitido definir varias clases moleculares de cáncer de mama y también se ha usado para desarrollar pruebas comerciales que pueden predecir la respuesta de cada tumor a la quimioterapia. En este momento, no hay datos suficientes sobre el valor pronóstico de cada prueba.

RESUMEN

Carcinoma de mama

- El riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida en la mujer norteamericana es de 1 de cada 8 mujeres.
- La mayoría (75%) de los cánceres de mama se diagnostican después de los 50 años de edad.

- El riesgo de desarrollar cáncer de mama está relacionado con la exposición a estrógenos, factores genéticos, un intervalo prolongado entre la menarquia y la menopausia, lesiones proliferativas atípicas y antecedentes familiares de cáncer de mama en un familiar de primer grado, en particular si la enfermedad fue multifocal o aparece en una mujer premenopáusica.
- Aproximadamente el 10% de todos los cánceres de mama se deben a mutaciones hereditarias. Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de un tercio de los casos asociados a mutaciones de un solo gen.
- El CDIS es un precursor del carcinoma ductal infiltrante y, típicamente, se detecta con calcificaciones en el estudio mamográfico. Cuando se desarrolla un carcinoma en una mujer con diagnóstico previo de CDIS, normalmente se tratará de un carcinoma ductal infiltrante en la misma mama.
- El CLIS es con frecuencia un hallazgo casual y no suele asociarse a calcificaciones. Cuando se desarrolla un carcinoma en una mujer con diagnóstico previo de CLIS, puede hacerlo en la mama afectada o en la no afectada, y normalmente se trata de un carcinoma lobulillar infiltrante, pero puede ser un carcinoma ductal infiltrante.
- La evolución natural de un carcinoma de mama es larga. Las metástasis aparecen a veces décadas después de establecer el diagnóstico inicial.
- El pronóstico depende, principalmente, del tamaño del tumor, de la afectación de ganglios linfáticos, de la presencia de metástasis a distancia en el momento de la presentación, del grado tumoral y del tipo histológico.
- El estado de receptores de estrógenos y progesterona, y la expresión de HER2/NEU se utilizan, sobre todo, para determinar la respuesta al tratamiento. Los tumores que expresan receptores de estrógenos tienen más probabilidades de responder al tamoxifeno. Los tumores que muestran sobreexpresión de HER2/NEU a menudo son tratados con trastuzumab.

LESIONES DE LA MAMA EN EL HOMBRE

La mama rudimentaria en el hombre se mantiene relativamente libre de afectaciones patológicas. Solo hay dos trastornos que se presentan con frecuencia suficiente para merecer su consideración en el presente texto: la *ginecomastia* y el *carcinoma*.

Ginecomastia

Como sucede en las mujeres, la mama de los hombres está sujeta a influencias hormonales, pero, en este sentido, es considerablemente menos sensible que en aquellas. No obstante, el aumento de tamaño de la mama en el hombre, o ginecomastia, se puede producir en respuesta a excesos de estrógenos absolutos o relativos. La causa más importante de hiperestrogenismo en el hombre es la cirrosis y la consecuente incapacidad del hígado de metabolizar los estrógenos. Otras causas son el síndrome de Klinefelter, los esteroides anabolizantes y algunos fármacos. La ginecomastia fisiológica a menudo se presenta durante la pubertad y en hombres muy ancianos.

Las características morfológicas de la ginecomastia comprenden el aumento del tejido conjuntivo y la hiperplasia epitelial de los conductos. La formación de lobulillos es poco frecuente. Clínicamente, se desarrolla una tumefacción subareolar a modo de un botón, normalmente en ambas mamas, aunque puede aparecer solo en una de ellas.

Carcinoma

El cáncer de mama es poco frecuente en los hombres, con una incidencia menor del 1% de la descrita en las mujeres. Normalmente se diagnostica en edades avanzadas. Debido a la escasa cantidad de tejido mamario que tiene el hombre, el tumor infiltra con rapidez la piel suprayacente y la pared torácica subyacente. Estos tumores son similares, tanto morfológica como biológicamente, a los carcinomas infiltrantes que se observan en las mujeres. Desgraciadamente, casi la mitad de los casos se han extendido hacia los ganglios linfáticos regionales o localizaciones más distantes en el momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Amant F: Endometrial cancer. *Lancet* 366:491, 2005. [Revisión exhaustiva del tema.]
- Bulun SE: Mechanism of disease: endometriosis. *New Engl J Med* 360:268, 2009. [Revisión excelente de las bases moleculares de la endometriosis.]
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 350:1430, 2004. [Comentario excelente sobre los aspectos clínico-patológicos y la genética molecular.]
- Cannistra S: Cancer of ovary. *N Engl J Med* 351:2519, 2004. [Revisión exhaustiva.]
- Christos S: Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 360:790, 2009. [Revisión de la clasificación molecular del cáncer de mama y su significado.]
- DiCristofano A, Ellenson LH: Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2:57, 2007. [Comentario exhaustivo sobre su patogenia.]
- Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352:1223, 2004. [Revisión detallada.]
- Fox H, Wells M: Recent advances in the pathology of the vulva. *Histopathology* 42:209, 2003. [Breve actualización sobre la patología vulvar.]
- Herrington CS: Recent advances in molecular gynaecological pathology. *Histopathology* 55:243, 2009. [Revisión de la genética molecular de las neoplasias cervicales, ováricas y endometriales.]
- Kathleen RC: Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:287, 2009. [Revisión de calidad sobre el tema, con un comentario sobre la genética molecular.]
- Moody CA: Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer* 10:550, 2010. [Revisión de las opiniones actuales sobre la carcinogénesis cervical.]
- Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorders. *N Engl J Med* 353:275, 2005. [Revisión de calidad sobre las lesiones benignas de la mama y el riesgo de cáncer.]
- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 376:717, 2010. [Revisión sobre la gestación trofoblástica, incluido un comentario sobre su tratamiento.]
- Wilkinson N, Rollason TP: Recent advances in the pathology of smooth muscle tumours of the uterus. *Histopathology* 39:331, 2001. [Introducción de calidad a los tumores del músculo liso.]
- Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, et al: Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. *PLoS One* 4:e5137, 2009. [Artículo que describe la participación del gen LKB1 en el cáncer de cuello uterino.]
- Wooster R, Weber BL: Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 348:2339, 2003. [Comentario sobre la genética del cáncer de mama y de ovario.]
- Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 354:273, 2006. [Funciones de los estrógenos, incluido su uso como tratamiento hormonal sustitutivo en el cáncer de mama.]

Sistema endocrino

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

HIPÓFISIS 716

Hiperpituitarismo y adenomas
hipofisarios 717

Prolactinomas 719

Adenomas productores de hormona
del crecimiento (célula somatotropa) 719

Adenomas productores de
adrenocorticotropina (célula
corticotropa) 719

Otras neoplasias de la hipófisis anterior 720

Hipopituitarismo 720

Síndromes de la hipófisis
posterior 721

GLÁNDULA TIROIDEA 721

Hipertiroidismo 722

Hipotiroidismo 723

Tiroiditis 724

Tiroiditis linfocítica crónica
(de Hashimoto) 724

Tiroiditis granulomatosa subaguda
(de De Quervain) 725

Tiroiditis linfocítica subaguda 726

Otras formas de tiroiditis 726

Enfermedad de Graves 726

Bocio difuso y multinodular 728

Neoplasias de la glándula
tiroidea 728

Adenomas 729

Carcinomas 730

**GLÁNDULAS
PARATIROIDES 735**

Hiperparatiroidismo 735

Hiperparatiroidismo primario 736

Hiperparatiroidismo secundario 738

Hipoparatiroidismo 738

PÁNCREAS ENDOCRINO 739

Diabetes mellitus 739

Diagnóstico 739

Clasificación 739

Fisiología normal de la insulina
y homeostasis de la glucosa 739

Resistencia a la insulina 742

Disfunción de las células β 743

Formas monogénicas de diabetes 743

Complicaciones de la diabetes 743

Tumores neuroendocrinos
pancreáticos 751

Insulinomas 751

Gastrinomas 752

CORTEZA SUPRARRENAL 752

Hiperfunción corticosuprarrenal
(hipersuprarrenalismo) 752

Hipercortisolismo y síndrome
de Cushing 752

Hiperaldosteronismo 755

Síndromes adrenogenitales 756

Insuficiencia suprarrenal 757

Insuficiencia suprarrenal aguda 757

Insuficiencia suprarrenal crónica:
enfermedad de Addison 757

Insuficiencia suprarrenal secundaria 758

Neoplasias corticosuprarrenales 759

MÉDULA SUPRARRENAL 760

Tumores de la médula suprarrenal 760

Feocromocitoma 760

Neuroblastoma y otras neoplasias
neuronales 761

**SÍNDROMES DE NEOPLASIAS
ENDOCRINAS MÚLTIPLES 761**

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 761

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 762

El sistema endocrino contiene un grupo de órganos muy integrados y ampliamente distribuidos que dirigen un equilibrio del estado metabólico u homeostasis, entre los diversos tejidos del cuerpo. La señalización por moléculas secretadas al medio extracelular puede clasificarse en tres tipos —autocrina, paracrina o endocrina—, en función de la distancia a la cual actúa la señal (v. capítulo 2). En la señalización *endocrina*, las moléculas secretadas, que normalmente se denominan *hormonas*, actúan sobre células diana distantes de su lugar de síntesis. Una hormona endocrina suele ser transportada por la sangre desde su lugar de liberación hasta aquel en el que actúa. La actividad aumentada del tejido diana con frecuencia inhibe la de la glándula que secreta la hormona estimulante, un proceso conocido como *retroalimentación negativa*.

Las hormonas pueden clasificarse en diversas categorías, en función de la naturaleza de sus receptores:

- *Hormonas que desencadenan señales bioquímicas tras interactuar con receptores de la superficie celular.* Este amplio grupo de compuestos se subdivide en dos grupos: 1) hormonas

peptídicas, como la *hormona de crecimiento* y la *insulina*, y 2) pequeñas moléculas, como la *adrenalina*. La unión de estas hormonas con los receptores de la superficie celular provoca un incremento de las moléculas de señalización intracelulares, denominadas *segundos mensajeros*, como el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc); producción de mediadores a partir de los fosfolípidos de membrana (p. ej., inositol 1, 4, 5-trifosfato), y cambios en las concentraciones intracelulares del calcio ionizado. La elevación de las concentraciones de uno o más de estos puede controlar la proliferación, la diferenciación y la supervivencia, así como la actividad funcional de las células, principalmente, mediante la regulación de la expresión de genes específicos.

- *Hormonas que se difunden a través de las membranas plasmáticas e interactúan con los receptores intracelulares.* Muchas hormonas lipídicas solubles difunden a través de la membrana plasmática e interactúan con receptores del citoplasma o del núcleo. El complejo hormona-receptor resultante se une específicamente a un promotor y a

elementos potenciadores en el ácido desoxirribonucleico (ADN), afectando de esta forma a la expresión de genes diana específicos. Las hormonas de este tipo son los *esteroides* (p. ej., estrógenos, progesterona y glucocorticoides), los *retinoides* (vitamina A) y la *tiroxina*.

Diversos procesos pueden alterar la actividad normal del sistema endocrino, incluidas alteraciones en la síntesis o en la liberación de hormonas, interacciones anómalas entre hormonas y sus tejidos diana, y respuestas anómalas de los órganos diana a las hormonas. Generalmente, las enfermedades endo-

crinas se clasifican como: 1) enfermedades por *hipoproducción* o por *hiperproducción* de hormonas y sus consecuencias bioquímicas y clínicas, y 2) enfermedades asociadas con el desarrollo de *lesiones tumorales*, que pueden ser no funcionales o asociarse a una hiperproducción o hipoproducción de hormonas.

Con la excepción de las lesiones de tipo masa, el estudio de las enfermedades endocrinas depende, principalmente, de las medidas bioquímicas de las concentraciones de hormonas, sus reguladores y sus metabolitos.

HIPÓFISIS

La hipófisis o glándula pituitaria es una estructura pequeña en forma de haba que reposa en la base del cerebro dentro de los confines de la silla turca. Está íntimamente relacionada con el hipotálamo, con el cual está conectada tanto por un *tallo*, compuesto de axones procedentes del hipotálamo, como por un rico plexo venoso que forma una circulación portal. Junto con el hipotálamo, la hipófisis tiene un papel central en la regulación de la mayoría de las células endocrinas. Está compuesta por dos componentes morfológica y funcionalmente diferentes: el lóbulo anterior (adenohipófisis) y el posterior (neurohipófisis). Las enfermedades de la hipófisis, por tanto, pueden dividirse en aquellas que afectan, principalmente, al lóbulo anterior y en las que afectan, sobre todo, al lóbulo posterior.

La *hipófisis anterior*, o *adenohipófisis*, se compone de células epiteliales derivadas embriológicamente de la cavidad oral en desarrollo. En las secciones histológicas de rutina, se observa un colorido conjunto de células, que pueden mostrar un citoplasma basófilo, eosinófilo o con poca tinción (*cromófobo*) (fig. 19-1). Los estudios más detallados que utilizan microscopía electrónica e inmunocitoquímica han demostrado que las propiedades de tinción de estas células se relacionan con la presencia de diversas hormonas polipeptídicas tróficas en

su citoplasma. La liberación de estas hormonas tróficas está, a su vez, controlada por factores producidos por el hipotálamo; aunque la mayoría de los factores hipotalámicos son estimuladores y promueven la liberación de hormonas hipofisarias, otros (p. ej., somatostatina y dopamina) tienen efectos inhibidores (fig. 19-2). En raras ocasiones, los síntomas de la enfermedad hipofisaria pueden ser producidos por un exceso de factores hipotalámicos o por su ausencia, en lugar de por una anomalía hipofisaria primaria.

Los síntomas de la enfermedad hipofisaria pueden dividirse en los siguientes:

- **Hiperpituitarismo.** Estos trastornos se deben a una secreción excesiva de hormonas tróficas, la mayoría de las veces en relación con la presencia de un *adenoma en la hipófisis anterior*, pero también pueden ser provocados por otras lesiones hipofisarias o extrahipofisarias que se describen más adelante. Los síntomas del hiperpituitarismo se detallan más adelante en el contexto de los tumores.
- **Hipopituitarismo.** Está provocado por una deficiencia de hormonas tróficas y se debe a diversos procesos destructivos, entre los que se encuentran *trastornos isquémicos*, *cirugía o radiación y reacciones inflamatorias*. Además, los *adenomas hipofisarios no funcionales* pueden rodear y destruir el parénquima de la hipófisis anterior y provocar un hipopituitarismo.
- **Efecto de masa local.** Entre los primeros cambios relacionados con el efecto de masa se encuentran las *anomalías radiológicas de la silla turca*, incluidas la *expansión de la silla*, la erosión ósea y la rotura del diafragma selar. Dada la estrecha proximidad de los nervios ópticos y del quiasma a la silla, las lesiones expansivas de la hipófisis comprimen las fibras de la decusación del quiasma óptico. Esto provoca *anomalías del campo visual*, clásicamente en la forma de defectos en los campos visuales laterales (temporal) —la denominada *hemianopsia bitemporal*—. Como sucede con cualquier masa expansiva intracraneal, los adenomas hipofisarios pueden producir signos y síntomas de *incremento de la presión intracraneal*, incluidos cefalea, náuseas y vómitos. Los adenomas hipofisarios que se extienden más allá de la silla turca hacia la base del cerebro (adenomas hipofisarios invasivos) producen *convulsiones* o *hidrocefalia obstructiva*; la afectación de los nervios craneales puede provocar *parálisis de los pares craneales*. Algunas veces, una hemorragia aguda dentro de un adenoma se asocia a evidencia clínica de crecimiento rápido de la lesión y disminución de conciencia, una situación adecuadamente denominada *apoplejía hipofisaria*. La apoplejía hipofisaria aguda es una urgencia neuroquirúrgica porque puede producir muerte súbita.

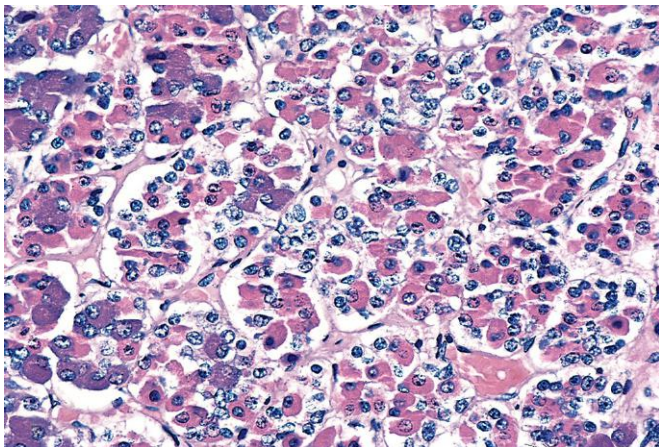


Figura 19-1 Estructura normal de la hipófisis anterior. La glándula está compuesta por diversas poblaciones celulares que contienen distintas hormonas estimulantes (tróficas). Cada hormona tiene características tintoriales diferentes, lo que se traduce en una mezcla de tipos celulares en las preparaciones histológicas habituales. Obsérvese también la presencia de una red de reticulina fina.

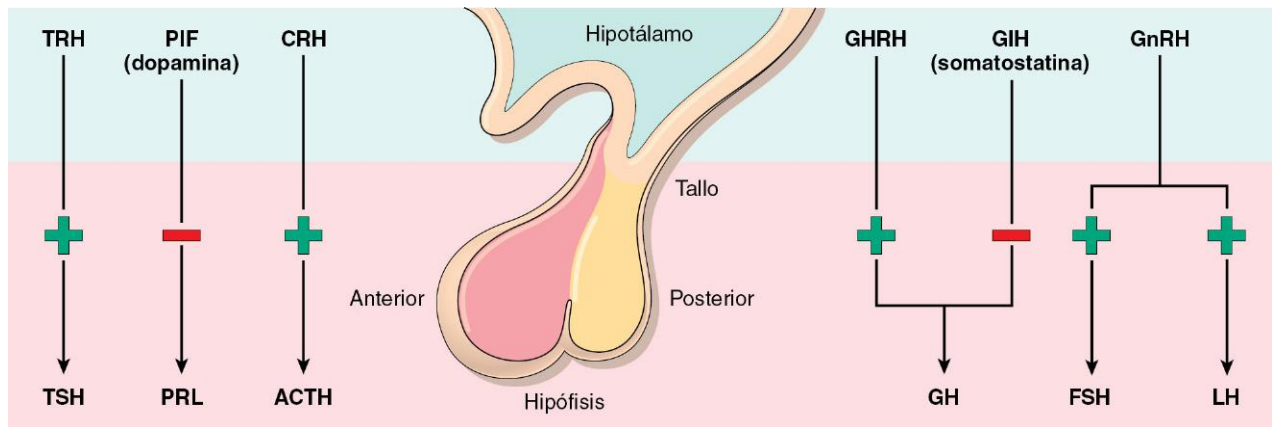


Figura 19-2 La adenohipófisis (hipófisis anterior) libera seis hormonas: adrenocorticotropina (corticotropina; ACTH); hormona foliculostimulante (FSH); hormona del crecimiento (somatotropina; GH); hormona luteinizante (LH); prolactina (PRL), y hormona tiroestimulante (tirotropina; TSH). Los factores liberadores *estimulantes* son factor liberador de corticotropina (CRH); factor liberador de hormona del crecimiento (GHRH); factor liberador de gonadotropinas (GnRH), y factor liberador de tirotropina (TRH). Los factores *inhibidores* hipotalámicos son el factor inhibidor de la hormona del crecimiento (somatostatina; GIH) y factor inhibidor de la prolactina o dopamina (PIF).

HIPERPITUITARISMO Y ADENOMAS HIPOFISARIOS

La causa más frecuente de hiperpituitarismo es un adenoma originado en el lóbulo anterior. Otras causas menos habituales son hiperplasia y carcinomas de la hipófisis anterior, secreción de hormonas por tumores extrahipofisarios y ciertos trastornos hipotalámicos. Algunas de las características más destacadas de los adenomas hipofisarios son las siguientes:

- Los adenomas hipofisarios se clasifican según las hormonas producidas por las células neoplásicas, que se detectan con tinciones inmunohistoquímicas realizadas en cortes de tejido (tabla 19-1).
- Los adenomas hipofisarios pueden ser *funcionales* (es decir, asociados a un exceso de hormonas y a sus manifestaciones clínicas) o *no funcionales* (es decir, demostración de la producción de hormonas solo en tejidos, sin manifestaciones clínicas del exceso de hormonas). Normalmente, los adenomas hipofisarios tanto funcionales como no funcionales están compuestos por un solo tipo de células y producen una única hormona predominante, aunque existen algunas excepciones. Algunos de los adenomas hipofisarios pueden

segregar dos hormonas diferentes (la combinación de hormona de crecimiento y prolactina es la más frecuente). En raras ocasiones, los adenomas hipofisarios son plurihormonales. En el otro extremo del espectro, también pueden ser auténticamente «*negativos a hormonas*», como indican la ausencia de reactividad inmunohistoquímica o signos ultraestructurales de producción hormonal.

- La mayoría de los adenomas hipofisarios se presentan como lesiones esporádicas (es decir, no familiares). No obstante, en el 5% de los casos aparecen como consecuencia de una predisposición hereditaria (v. más adelante).
- Los adenomas hipofisarios se denominan, quizá de una forma un tanto arbitraria, *microadenomas* si miden menos de 1 cm de diámetro y *macroadenomas* si tienen un diámetro mayor de 1 cm.
- Los pacientes con adenomas no funcionales y hormonalmente negativos solicitan atención médica en una etapa más avanzada y, por tanto, es más probable que se trate de macroadenomas respecto a las lesiones que se asocian a anomalías endocrinas. Además, es posible que los adenomas no funcionales causen *hipopituitarismo*, ya que pueden comprimir y destruir el parénquima hipofisario anterior adyacente.

Tabla 19-1 Clasificación de los adenomas hipofisarios

Tipo de célula hipofisaria	Hormona	Tipo de tumor	Síndrome asociado*
Corticotropa	ACTH y otros péptidos derivados de POMC	Densamente granulada	Síndrome de Cushing
		Escasamente granulada	Síndrome de Nelson
Somatotropa	GH	Densamente granulada	Gigantismo (niños)
		Escasamente granulada	Acromegalia (adultos)
Lactotropa	Prolactina	Densamente granulada	Galactorrea y amenorrea (en las mujeres)
		Escasamente granulada	Disfunción sexual, esterilidad
Mamosomatotropa	Prolactina, GH	Mamosomatotropeo	Características combinadas de exceso de GH y prolactina
Tirótropa	TSH	Tirótropo	Hipertiroidismo
Gonadótropa	FSH, LH	Gonadótropo, «célula nula», adenomas oncocíticos	Hipogonadismo, efectos de masa e hipopituitarismo

ACTH, adrenocorticotropina; FSH, hormona foliculostimulante; GH, hormona del crecimiento; LH, hormona luteinizante; POMC, proopiomelanocortina; TSH, hormona tiroestimulante.

*Habitualmente, los adenomas no funcionales de cada categoría se manifiestan con efectos de masa y, a menudo, con *hipopituitarismo*.

Tomado de Ezzat S, Asa SL: *Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:220–230, 2006.

PATOGENIA

Tras los últimos avances introducidos en las técnicas moleculares, conocemos mejor las **anomalías genéticas asociadas a los adenomas hipofisarios**:

- Las mutaciones de la proteína de unión al nucleótido guanina (proteína G) son las anomalías moleculares mejor conocidas en esas neoplasias. Las proteínas G tienen una función esencial en la transducción de la señal, al transmitir las señales desde los **receptores de la superficie celular** (p. ej., receptor de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento) a los **efectores intracelulares** (p. ej., adenilato ciclasa), que, a continuación, generan **segundos mensajeros** (p. ej., AMPc). La proteína G_s es una proteína G estimuladora que tiene una función esencial en la transducción de la señal en varios órganos endocrinos, incluida la hipófisis. Se encuentra en forma de proteína inactiva, con difosfato de guanosina (GDP) ligado al lugar de unión del nucleótido guanina de la subunidad α de G_s , codificada por el gen *GNAS1*. Al activar el receptor hormonal, la GDP se disocia y el trifosfato de guanosina (GTP) se une a $G_s\alpha$, con lo que activa la proteína G. La $G_s\alpha$ unida a GTP interacciona directamente con sus efectores (como la adenilato ciclasa) y los activa, con lo que da lugar al consecuente aumento del AMPc intracelular. El AMPc actúa como estímulo mitógeno potente para varios tipos de células endocrinas, al promover tanto la proliferación celular como la síntesis y la secreción de hormonas. La activación de $G_s\alpha$ y la consecuente aparición de AMPc son efectos **temporales**, debido a una actividad intrínseca GTPasa en la subunidad α , que hidroliza el GTP en el GDP. **Por tanto, una mutación de la subunidad α que interfiera en su actividad intrínseca GTPasa dará lugar a la activación constitutiva de $G_s\alpha$, a la producción persistente de AMPc y a la proliferación celular no controlada.** Cerca del 40% de los adenomas de células somatotropas secretoras de hormona de crecimiento y una minoría de adenomas de células corticotropas secretoras de adrenocorticotropina (ACTH) son portadores de mutaciones *GNAS1*.
- Como ya hemos comentado, aproximadamente el 5% de los adenomas hipofisarios se originan como consecuencia de una predisposición hereditaria. **Hasta la fecha, se han identificado cuatro genes como causa de adenomas hipofisarios familiares: *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA* y *AIP*.** Las mutaciones inactivadoras en la línea germinal del gen *MEN1* son responsables del síndrome de neoplasias endocrinas múltiples de tipo I (MEN-I, del inglés *multiple endocrine neoplasia*) (descrito con mayor detalle más adelante). El producto del gen *CDKN1B* es el regulador del punto de control del ciclo celular p27 o KIP1. Por su parte, las mutaciones de *CDKN1B* en la línea germinal son responsables de un subgrupo de casos con un síndrome «similar a MEN-I» que carecen de anomalías en *MEN1*. Recientemente, se ha descrito el gen que codifica la **proteína de interacción con el receptor de hidratos de carbono arilo (AIP)**, un gen de predisposición al adenoma hipofisario. Los pacientes con mutaciones *AIP* en la línea germinal a menudo desarrollan adenomas secretores de GH a edades más tempranas (antes de los 35 años) que las habituales de los sujetos con adenomas de GH esporádicos.
- Las mutaciones de *TP53* en los adenomas hipofisarios se asocian a la tendencia a presentar un comportamiento agresivo, como la invasión y la recidiva.

MORFOLOGÍA

El adenoma hipofisario normal es una lesión blanda bien delimitada que, en caso de los tumores más pequeños, puede estar limitada por la silla turca. Las lesiones más grandes pueden comprimir el quiasma óptico y las estructuras adyacentes (fig. 19-3), erosionan la silla turca y la apófisis clinoides anterior, y se extienden localmente hacia los senos cavernoso y esfenoidal. Hasta en el 30% de los casos los adenomas son no encapsulados e infiltran el hueso adyacente, la dura y (con menor frecuencia) el cerebro. En los adenomas más grandes, es frecuente encontrar focos de hemorragia y/o necrosis.

Los adenomas hipofisarios se componen de un grupo de células poligonales relativamente uniformes dispuestas en sábanas, cordones o papilas. El tejido conjuntivo de soporte (reticulina) es escaso, lo que explica la consistencia blanda y gelatinosa de muchas lesiones. El núcleo de las células neoplásicas puede ser uniforme o pleomorfo. La actividad mitótica generalmente es escasa. El citoplasma de las células constitutivas puede ser acidófilo, basófilo o cromófilo, en función del tipo y de la cantidad de producto secretor dentro de las células, pero es bastante uniforme en toda la neoplasia. **Este monomorfismo celular y la ausencia de una trama importante de reticulina distinguen los tumores hipofisarios de otras lesiones parenquimatosas no neoplásicas de la hipófisis anterior** (fig. 19-4). El estado funcional del adenoma no puede predecirse de forma fiable en función de su aspecto histológico. Los adenomas con mutaciones de *TP53* a menudo muestran una actividad mitótica enérgica y tasas de proliferación más altas, y se denominan **adenomas atípicos** en un intento de reforzar la idea de su posible conducta agresiva.

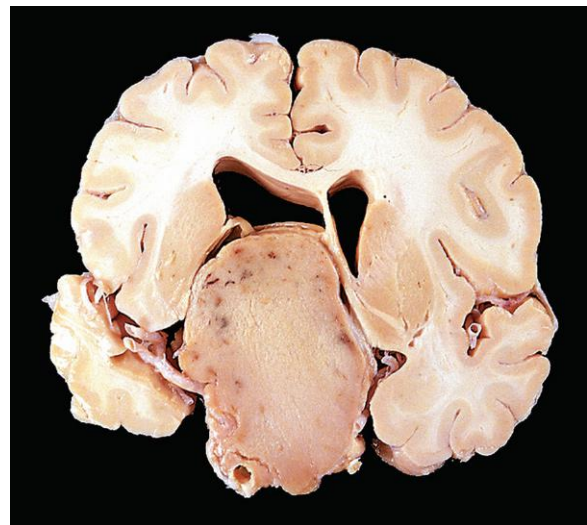


Figura 19-3 Adenoma hipofisario. Este adenoma masivo no funcional ha crecido más allá de los límites de la silla turca y ha distorsionado el cerebro supratentorial. Los adenomas no funcionales suelen ser mayores en el momento del diagnóstico que los que secretan hormonas.

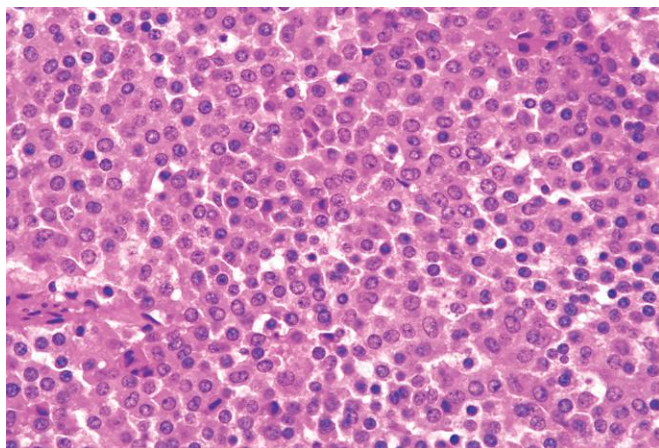


Figura 19-4 Adenoma hipofisario. El monomorfismo de estas células contrasta de forma importante con la mezcla de células observadas en la hipófisis anterior normal (fig. 19-1). Obsérvese también la ausencia de trama de reticulina.

RESUMEN

Hiperpituitarismo

- La causa más frecuente de hiperpituitarismo es el adenoma hipofisario del lóbulo anterior.
- Los adenomas hipofisarios pueden ser macroadenomas (> 1 cm) o microadenomas (< 1 cm) y clínicamente pueden ser funcionales o silentes.
- Los macroadenomas pueden provocar efectos de masa, incluidos trastornos visuales.
- Los adenomas funcionales se asocian a varios signos y síntomas endocrinos.
- Las mutaciones del gen *GNAS1*, que producen una activación constitutiva de la proteína G estimuladora, son una de las alteraciones genéticas más frecuentes.
- Las dos características morfológicas distintivas de la mayoría de los adenomas son su monomorfismo celular y la ausencia de trama de reticulina.

Prolactinomas

Los prolactinomas son el tipo de adenoma hipofisario hiperfuncional más frecuente. Van desde microadenomas de pequeño tamaño a tumores grandes expansivos asociados a un notable efecto de masa. Se puede demostrar la presencia de prolactina en el citoplasma de las células neoplásicas por técnicas inmunohistoquímicas.

La hiperprolactinemia provoca amenorrea, galactorrea, pérdida de la libido e esterilidad. Dado que muchas de estas manifestaciones de la hiperprolactinemia (p. ej., amenorrea) son más obvias en las mujeres premenopáusicas que en los hombres o en pacientes posmenopáusicas, los prolactinomas generalmente se diagnostican en una edad temprana en mujeres en edad fértil en comparación con otros individuos. Por el contrario, las manifestaciones hormonales pueden ser bastante sutiles en hombres y en mujeres mayores, en los cuales los tumores pueden alcanzar considerables tamaños antes de provocar sintomatología clínica. La hiperprolactinemia puede ser producida por

otras entidades diferentes a adenomas hipofisarios productores de prolactina, incluidos el embarazo, los tratamientos con dosis altas de estrógenos, la insuficiencia renal, el hipotiroidismo, las lesiones hipotalámicas y los fármacos inhibidores de dopamina (p. ej., reserpina). Además, cualquier masa en el compartimento supraselar puede alterar la influencia inhibitoria normal del hipotálamo sobre la secreción de prolactina y provocar hiperprolactinemia — un mecanismo conocido como *efecto tallo*—. Debe tenerse en cuenta, por tanto, que las elevaciones leves de las concentraciones de prolactina sérica (<200 µg/l) en un individuo con un adenoma hipofisario no necesariamente son indicativas de una neoplasia productora de prolactina.

Adenomas productores de hormona del crecimiento (célula somatotropa)

Las neoplasias productoras de hormona del crecimiento (adenomas de células somatotropas), incluidas aquellas que provocan una mezcla de hormona del crecimiento y otras hormonas (p. ej., prolactina), son el segundo tipo más frecuente de adenomas hipofisarios funcionales. Dado que las manifestaciones clínicas del exceso de hormona del crecimiento pueden ser sutiles, los adenomas de células somatotropas pueden ser bastante grandes cuando dar lugar a manifestaciones clínicas. Microscópicamente, los adenomas productores de hormona del crecimiento se componen de células densas o escasamente granuladas y las tinciones inmunohistoquímicas evidencian la presencia de hormona del crecimiento en el interior del citoplasma de las células neoplásicas. Asimismo, en ellas se reconocen, con frecuencia, pequeñas cantidades de prolactina inmunorreactiva.

La hipersecreción persistente de hormona del crecimiento estimula la secreción hepática de factor de crecimiento similar a la insulina I (somatomedina C), que provoca muchas manifestaciones clínicas. Si un adenoma secretor de hormona del crecimiento se origina antes del cierre de las epífisis, como en el caso de niños prepúberes, concentraciones excesivas de hormona del crecimiento provocan *gigantismo*. Este se caracteriza por un incremento generalizado del tamaño corporal, con extremidades superiores e inferiores desproporcionadamente largas. Si las elevadas concentraciones de hormona del crecimiento persisten, o si se mantienen altas después del cierre de las epífisis, los individuos desarrollan *acromegalia*, en la cual el crecimiento se produce sobre todo en tejidos blandos, en la piel y en las vísceras, así como en los huesos de la cara, de las manos y de los pies. El crecimiento de la mandíbula provoca su protrusión (prognatismo), con ensanchamiento de la parte inferior de la cara y separación de los dientes. Las manos y los pies crecen con dedos anchos en forma de salchicha. En la práctica, la mayoría de los casos de gigantismo también se acompañan de signos de acromegalia.

El exceso de hormona del crecimiento también se asocia a una serie de alteraciones, incluidas tolerancia normal a la glucosa y diabetes mellitus, debilidad muscular generalizada, hipertensión, artritis, osteoporosis e insuficiencia cardíaca congestiva. La prolactina está presente en diversos adenomas productores de hormona del crecimiento y en algunos casos puede ser liberada en suficientes cantidades para producir signos y síntomas de hiperprolactinemia.

Adenomas productores de adrenocorticotropina (célula corticotropa)

La mayoría de los adenomas de células corticotropas son pequeños (microadenomas) en el momento del diagnóstico. Estos

adenomas se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) como resultado de la acumulación de proteína ACTH glucosilada. Como ocurre con otras hormonas hipofisarias, los gránulos secretores pueden ser identificados por métodos inmunohistoquímicos. Con microscopía electrónica, aparecen como gránulos electrodensos unidos a la membrana, de un diámetro medio de 300 nm.

Los adenomas de células corticótropas pueden ser clínicamente silentes o producir *hipercortisolismo* (también conocido como *síndrome de Cushing*) debido al efecto estimulador de la ACTH sobre la corteza suprarrenal. El síndrome de Cushing, descrito detalladamente más adelante, junto con otras enfermedades de la glándula suprarrenal, puede ser provocado por una amplia diversidad de enfermedades, además de las neoplasias hipofisarias productoras de ACTH. Cuando el *hipercortisolismo* se debe a un exceso de producción de ACTH por la hipófisis, el proceso se denomina *enfermedad de Cushing*, dado que es el patrón de *hipercortisolismo* originalmente descrito por el doctor Harvey Cushing. Pueden desarrollarse adenomas corticótrofos grandes y clínicamente agresivos tras una extirpación quirúrgica de las glándulas suprarrenales por el tratamiento del síndrome de Cushing. En la mayoría de los casos, esta enfermedad, conocida como *síndrome de Nelson*, se produce por la pérdida del efecto inhibitor de los corticoides suprarrenales sobre un microadenoma corticótrofo preexistente. Dado que las glándulas suprarrenales están ausentes en los individuos con síndrome de Nelson, no se desarrolla *hipercortisolismo*. Por el contrario, los pacientes presentan los efectos de masa de un tumor hipofisario. Además, dado que la ACTH es sintetizada como parte de una prohormona mayor que incluye la hormona melanocitoestimulante (MSH), también puede haber *hiperpigmentación*.

Otras neoplasias de la hipófisis anterior

- Los *adenomas gonadótropos* (productores de hormona luteinizante [LH] y hormona foliculoestimulante [FSH]) pueden ser difíciles de identificar, dado que secretan hormonas de forma ineficiente y variable, y los productos secretados generalmente no producen un síndrome clínico reconocible. Los adenomas gonadótropos se encuentran con mayor frecuencia cuando los tumores alcanzan un tamaño lo bastante considerable como para producir síntomas neurológicos, como alteraciones de la visión, cefaleas, diplopía o apoplejía hipofisaria. Las células neoplásicas suelen mostrar inmunorreactividad para la subunidad α de la gonadotropina y las subunidades específicas β -FSH y β -LH; la hormona predominantemente secretada es la FSH.
- Los *adenomas tirótropos* (productores de hormona tiroestimulante [TSH]) representan el 1% de los adenomas hipofisarios y rara vez provocan *hipertiroidismo*.
- Los *adenomas hipofisarios no funcionales* engloban tanto los adenomas funcionales clínicamente silentes descritos antes (p. ej., adenoma gonadótropo silente) como los verdaderos adenomas hormonalmente negativos (de células nulas); estos últimos son bastante infrecuentes y, como se ha descrito antes, muchos de ellos han sido reclasificados utilizando técnicas diagnósticas mejoradas. Los adenomas no funcionales representan, aproximadamente, el 25% de todos los tumores hipofisarios. Como no es de extrañar, la presentación típica de los adenomas no funcionales es el efecto de masa. Estas lesiones también pueden comprimir la hipófisis anterior residual y producir *hipopituitarismo*.
- Los *carcinomas hipofisarios* son extremadamente infrecuentes. Además de la extensión local más allá de la silla turca, estos tumores casi siempre presentan metástasis a distancia.

RESUMEN

Manifestaciones clínicas de los adenomas hipofisarios

- *Prolactinomas*: amenorrea, galactorrea, pérdida de la libido y esterilidad.
- *Adenomas de hormona del crecimiento (células somatotropas)*: gigantismo (niños), acromegalia (adultos), tolerancia alterada a la glucosa y diabetes mellitus.
- *Adenomas de células corticótropas*: síndrome de Cushing, hiperpigmentación.
- Todos los adenomas hipofisarios, sobre todo los no funcionales, pueden asociarse a síntomas derivados del efecto de masa y del *hipopituitarismo*.

HIPOPITUITARISMO

La hipofunción de la hipófisis anterior puede producirse por una pérdida o ausencia del 75% o más del parénquima hipofisario anterior. Esto puede ser *congénito* (extremadamente raro) o el resultado de una amplia variedad de anomalías *adquiridas* que son intrínsecas a la hipófisis. Menos frecuentemente, trastornos que interfieren en la liberación normal de factores liberadores de hormonas hipofisarias procedentes del hipotálamo, como los tumores hipotalámicos, también pueden producir hipofunción de la hipófisis anterior. El *hipopituitarismo acompañado por una evidencia de disfunción de la hipófisis posterior en forma de diabetes insípida* (v. más adelante) es casi siempre de origen hipotalámico. La mayoría de los casos de hipofunción hipofisaria anterior son producidos por los siguientes:

- Adenomas hipofisarios no funcionales (descritos antes).
- La necrosis isquémica de la hipófisis anterior es una causa importante de insuficiencia hipofisaria. La hipófisis anterior tiene una capacidad de reserva sustancial, y en consecuencia, se debe producir la destrucción de grandes cantidades de la hipófisis anterior (75% o más) antes de que se desarrollen los signos y síntomas de *hipopituitarismo*. El *síndrome de Sheehan*, una necrosis posparto de la hipófisis anterior, es la forma clínica más frecuente de necrosis isquémica significativa de la hipófisis anterior. Durante el embarazo, la hipófisis anterior aumenta considerablemente de tamaño, sobre todo por un incremento en el tamaño y en el número de células secretoras de prolactina. Sin embargo, este crecimiento fisiológico de la glándula no se acompaña de un incremento del riego sanguíneo desde el sistema venoso portal de baja presión. Cuanto esta glándula está engrosada, los pacientes, por tanto, muy vulnerables a presentar trastornos isquémicos, especialmente mujeres que tienen hemorragias importantes e hipotensión durante el período periparto. En el caso de la hipófisis posterior, dado que recibe el riego sanguíneo directamente de las ramas arteriales, los pacientes son mucho menos susceptibles a presentar los trastornos isquémicos y, generalmente, la hipófisis posterior no se ve afectada. Las necrosis hipofisarias clínicamente significativas también pueden encontrarse en otros trastornos, incluidos coagulación intravascular diseminada, anemia drepanocítica, aumento de la presión intracraneal, trastornos traumáticos y shock de cualquier origen. La glándula residual se retrae y cicatriza.
- Ablación de la hipófisis por cirugía o radiación.
- Otras causas menos frecuentes de hipofunción de la hipófisis anterior son lesiones inflamatorias como la sarcoidosis o la

tuberculosis, traumatismos y las neoplasias metastásicas que afectan a la hipófisis.

Las manifestaciones clínicas de la hipofunción hipofisaria anterior dependen de la hormona específica que falta. Los niños pueden desarrollar un retraso de crecimiento (*enanismo hipofisario*) como resultado de una deficiencia de la hormona del crecimiento. Las deficiencias de gonadotropina o de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) producen amenorrea y esterilidad en las mujeres, y disminución de la libido, impotencia y pérdida del vello púbico y axilar en los hombres. Las deficiencias de TSH y ACTH provocan síntomas de hipotiroidismo e hiposuprarrenalismo, respectivamente, y se describen más adelante en este capítulo. Las deficiencias de prolactina producen un fracaso en la lactancia posparto. La hipófisis anterior también es una fuente de MSH, que es sintetizada a partir del mismo precursor molecular que produce la ACTH. Por tanto, una de las manifestaciones del hipopituitarismo es la palidez debida a la pérdida de los efectos estimuladores de la MSH sobre los melanocitos.

SÍNDROMES DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

La hipófisis posterior, o neurohipófisis, está compuesta por células gliales modificadas (denominadas *pituicitos*) y axones que se extienden desde los cuerpos de las células nerviosas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las neuronas hipotalámicas producen dos péptidos: hormona antidiurética (ADH) y oxitocina. Son almacenados en los axones en la neurohipófisis y liberados a la circulación en respuesta a un estímulo adecuado. La oxitocina estimula la contracción del músculo liso del útero gestante y los músculos que rodean los conductos galactóforos de las glándulas mamarias. La síntesis y la liberación anómalas de oxitocina no se han asociado a anomalías clínicas significativas. Los síndromes clínicamente relevantes de la hipófisis posterior afectan a la producción de ADH y entre ellos se encuentran la *diabetes insípida* y la *secreción inadecuada de concentraciones elevadas de ADH*.

La ADH es un nonapéptido sintetizado predominantemente en el núcleo supraóptico. En respuesta a diversos estímulos, incluidos el incremento plasmático de la presión oncótica, la

distensión de la aurícula izquierda, el ejercicio y ciertos estados emocionales, se libera ADH desde las terminaciones axónicas de la neurohipófisis hacia la circulación general. La hormona actúa sobre los túbulos colectores del riñón para facilitar la reabsorción de agua libre. La deficiencia de ADH produce *diabetes insípida*, una enfermedad caracterizada por una diuresis excesiva (poliuria) provocada por la incapacidad del riñón de reabsorber adecuadamente agua de la orina. La diabetes insípida puede ser debida a diversas causas, incluidos traumatismos craneales, neoplasias, enfermedades inflamatorias del hipotálamo y de la hipófisis, y técnicas quirúrgicas que afectan al hipotálamo o a la hipófisis. La enfermedad a veces aparece espontáneamente (*idiopática*), sin una causa subyacente. La diabetes insípida secundaria a una deficiencia de ADH se denomina *central* para diferenciarla de la diabetes insípida *nefrógena*, producida como resultado de una falta de respuesta tubular renal a la ADH circulante. Las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades son similares y entre ellas se encuentra la excreción de amplios volúmenes de orina diluida con una densidad inadecuadamente baja. Como resultado de la excesiva pérdida renal de agua libre, las concentraciones de sodio sérico y la osmolalidad aumentan, con lo que aparecen sed y polidipsia. Los pacientes que pueden beber agua generalmente compensan las pérdidas urinarias; los que son dependientes, se encuentran realizando reposo absoluto en cama o están limitados, de alguna forma, en su capacidad de obtener agua pueden desarrollar una deshidratación con riesgo vital.

En el *síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)*, el exceso de ADH es provocado por diversos trastornos intracraneales y extracraneales. Se produce una reabsorción de cantidades excesivas de agua libre con la consecuente hiponatremia. Entre las causas más frecuentes del SIADH se encuentran la secreción de ADH ectópica por neoplasias malignas (sobre todo carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas de pulmón), enfermedades no neoplásicas del pulmón, y trastornos locales del hipotálamo y/o de la neurohipófisis. Las manifestaciones clínicas del SIADH son secundarias a la hiponatremia, al edema cerebral y a las disfunciones neurológicas consecuentes. Aunque el agua corporal total está incrementada, el volumen sanguíneo sigue siendo normal y no se desarrollan edemas periféricos.

GLÁNDULA TIROIDEA

La glándula tiroidea está compuesta por dos lóbulos laterales voluminosos conectados por un istmo relativamente fino, y generalmente se localiza por debajo y en la parte anterior de la laringe. La glándula tiroidea se desarrolla embriológicamente a partir de una evaginación del epitelio faríngeo en desarrollo que desciende desde el agujero ciego en la base de la lengua a su posición normal en la parte anterior del cuello. El patrón de descenso explica la presencia ocasional de *tejido tiroideo ectópico*, localizado con más frecuencia en la base de la lengua (*tiroides lingual*) o en otras zonas excesivamente altas en el cuello.

La glándula tiroidea se divide en lóbulos, cada uno de ellos compuesto por 20-40 folículos. Estos varían en su tamaño y están tapizados por un epitelio cúbico a cilíndrico bajo, que está lleno de tiroglobulina, la proteína precursora yodada de la hormona tiroidea activa. En respuesta a los factores trópicos procedentes del hipotálamo, la TSH (*tirotropina*) es liberada a la circulación por las células tirótropas de la hipófisis anterior. La unión de la TSH a su receptor en el epitelio folicular tiroideo produce una activación y un cambio conformacional

del receptor, lo que permite una asociación con la proteína G estimuladora (fig. 19-5). Por último, la activación de la proteína G provoca un incremento de la concentración de AMPc intracelular, que estimula la síntesis de hormona tiroidea y la libera a través de proteincinasas dependientes de AMPc. Las células epiteliales foliculares de la glándula tiroidea convierten la tiroglobulina en *tiroxina* (T_4) y, en menores cantidades, *triyodotironina* (T_3). La T_4 y la T_3 son liberadas a la circulación sistémica, donde la mayoría de estos péptidos se unen de forma reversible a proteínas plasmáticas, como la globulina fijadora de T_4 , para ser transportadas a los tejidos periféricos. Las proteínas de unión sirven para mantener las concentraciones séricas de T_3 y T_4 no unidas (*libres*) dentro de los límites que aseguren que estas hormonas estén fácilmente disponibles para los tejidos. En la periferia, la mayor parte de la T_4 libre se desprende del yodo y se convierte en T_3 ; esta última se une a los receptores nucleares de hormona tiroidea de las células diana con una afinidad 10 veces superior a la T_4 y una actividad proporcionalmente mayor. La interacción de la hormona tiroidea con su receptor hormonal tiroideo nuclear (TR)

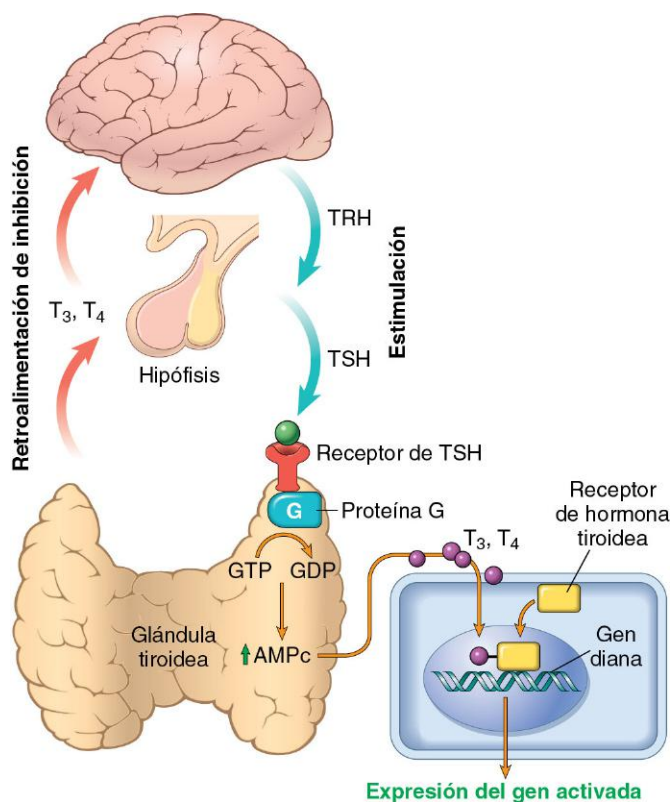


Figura 19-5 Homeostasis del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. La secreción de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) está controlada por factores tróficos secretados tanto por el hipotálamo como por la hipófisis anterior. Las concentraciones bajas de T_3 y T_4 estimulan la liberación de hormona liberadora de tirotrona (TRH) desde el hipotálamo y de hormona tiroestimulante (TSH) desde la hipófisis anterior, lo que provoca un incremento de la concentración de T_3 y T_4 . A su vez, las concentraciones altas de T_3 y T_4 suprimen la secreción de ambas, TRH y TSH. Esta relación se denomina retroalimentación negativa. La TSH se une a su receptor en el epitelio folicular tiroideo, lo que determina la activación de las proteínas G, la liberación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), y la síntesis y liberación de hormonas tiroideas mediadas por AMPc (T_3 y T_4). En la periferia, la T_3 y la T_4 interactúan con el receptor de hormonas tiroideas (TR) y forman un complejo que se transloca al núcleo y se une a los denominados elementos de respuesta tiroidea (TRE) sobre los genes diana que inician la transcripción.

conduce a la formación de un complejo hormona-receptor que se une a los elementos de respuesta de hormona tiroidea (TRE) en los genes diana, lo que provoca su transcripción. La hormona tiroidea tiene diversos efectos celulares, incluidas una regulación positiva del catabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, y la estimulación de la síntesis de proteínas en un amplio rango de células. El resultado neto de estos procesos es un incremento del metabolismo basal.

Es importante identificar las enfermedades de la glándula tiroidea, dado que la mayoría de ellas tienen tratamiento médico o quirúrgico. Entre dichas entidades se encuentran afecciones asociadas a un exceso de liberación de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), aquellas relacionadas con una deficiencia de hormonas tiroideas (hipotiroidismo) y las lesiones tumorales de la glándula tiroidea. Se describen, en primer lugar, las consecuencias clínicas de la alteración de la función tiroidea y, después, los trastornos generados por estos problemas.

HIPERTIROIDISMO

La tirotoxicosis es un estado hipermetabólico que se debe a las concentraciones circulantes elevadas de T_3 y T_4 libres. Como en la mayoría de los casos se debe a la hiperfunción de la glándula tiroidea, a menudo la tirotoxicosis se denomina hipertiroidismo, aunque en determinadas situaciones el exceso del aporte está relacionado con la liberación excesiva de hormona tiroidea preformada (p. ej., en la tiroiditis) o se debe a una fuente extratiroidea y no a la glándula hiperfuncional (tabla 19-2). Por tanto, en términos estrictos, el hipertiroidismo es solo una de las categorías de tirotoxicosis (aunque la más frecuente). A pesar de esta clara distinción, en el comentario siguiente se sigue la práctica habitual de utilizar los términos *tirotoxicosis* e *hipertiroidismo* indistintamente.

Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son verdaderamente variadas y entre ellas se encuentran cambios referidos al estado hipermetabólico inducido por cantidades excesivas de hormonas tiroideas, así como aquellos síntomas relacionados con la hiperactividad del sistema nervioso simpático:

- **Síntomas constitucionales.** La piel de los individuos tirotóxicos tiende a estar blanda, caliente y enrojecida; la intolerancia al calor y la sudoración excesiva son frecuentes. El incremento de la actividad simpática y el hipermetabolismo producen pérdida de peso a pesar de un apetito aumentado.
- **Digestivos.** La estimulación del intestino produce hipermotilidad, malabsorción y diarrea.
- **Cardíacos.** Las palpitaciones y la taquicardia son frecuentes; los pacientes ancianos pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva debido al empeoramiento de una enfermedad cardíaca preexistente.
- **Neuromuscular.** Los pacientes con frecuencia experimentan nerviosismo, temblor e irritabilidad. Casi el 50% los afectados desarrollan debilidad muscular proximal (*miopatía tiroidea*).
- **Manifestaciones oculares.** Debido a la hiperestimulación de los músculos elevadores palpebrales superiores, se produce una mirada fija y ampliada, así como retracción palpebral (fig. 19-6). Sin embargo, la verdadera *oftalmopatía tiroidea* asociada a proptosis es una característica que solo se observa en la enfermedad de Graves (descrita más adelante).

Tabla 19-2 Causas de tirotoxicosis

Asociadas a hipertiroidismo	
Primarias	
Hiperplasia tóxica difusa (enfermedad de Graves)	
Bocio multinodular hiperfuncional («tóxico»)	
Adenoma hiperfuncional («tóxico»)	
Hipertiroidismo inducido por yodo	
Secundarias	
Adenoma hipofisario secretor de TSH (infrecuente)*	
No asociadas a hipertiroidismo	
Tiroiditis granulomatosa (de De Quervain) (dolorosa)	
Tiroiditis linfocítica subaguda (no dolorosa)	
Estruma ovárico (teratoma ovárico con tiroides)	
Tirotoxicosis facticia (ingesta de tiroxina exógena)	

TSH, hormona tiroestimulante.

*Asociada a incremento de TSH; el resto de las causas de tirotoxicosis se asocian a un descenso de las concentraciones de TSH.



Figura 19-6 Paciente con hipertiroidismo. Una de las características de esta enfermedad es la mirada fija con ojos muy abiertos, debida a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. En la enfermedad de Graves, una de las causas más importantes de hipertiroidismo, la acumulación de tejido conjuntivo laxo por detrás de los globos oculares contribuye también al aspecto de protrusión de los ojos.

- **Tormenta tiroidea** es el término empleado para designar el comienzo abrupto de un hipertiroidismo grave. Esta entidad ocurre sobre todo en individuos con enfermedad de Graves subyacente, probablemente debida a una elevación aguda de la concentración de catecolaminas, como sucede durante el estrés. La tormenta tiroidea es una urgencia médica: un número importante de pacientes no tratados mueren por arritmias cardíacas.
- El **hipertiroidismo apático** es la tirotoxicosis que presentan los pacientes ancianos, en los cuales la edad elevada y las diversas comorbilidades pueden enmascarar las características típicas del exceso de hormonas tiroideas observadas en sujetos más jóvenes. Generalmente, el diagnóstico de tirotoxicosis en estos individuos se establece mediante pruebas de laboratorio solicitadas por una pérdida de peso inexplicada o el empeoramiento de una enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico de hipertiroidismo se basa en las características clínicas y en los datos de laboratorio. La medición de la concentración sérica de TSH es la prueba de detección más útil para el hipertiroidismo, dado que la concentración de esta hormona está disminuida incluso en estadios precoces, cuando la enfermedad puede todavía ser subclínica. En los casos infrecuentes de hipertiroidismo asociado a la hipófisis o al hipotálamo (secundario), la concentración de TSH puede ser normal o estar elevada. Un valor de TSH bajo suele asociarse a concentraciones altas de T_4 libre. En algunos pacientes, el hipertiroidismo se produce, predominantemente, por un incremento de las concentraciones circulantes de T_3 (toxicosis T_3). En estos casos, la concentración de T_4 libre puede estar disminuida y las medidas directas de T_3 sérica pueden ser útiles. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de tirotoxicosis por una combinación de mediciones de TSH y de hormonas tiroideas libres, con frecuencia resulta útil la medición de la captación de yodo radiactivo por parte de la glándula tiroidea para determinar la etiología. Por ejemplo, puede haber un incremento de la captación de forma difusa en toda la glándula (enfermedad de Graves) o en un nódulo solitario (adenoma tóxico), o bien una reducción en la captación (tiroiditis).

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo se produce por un trastorno estructural o funcional que interfiere en la producción de concentraciones adecuadas de hormona tiroidea. Como sucede en el hipertiroidismo, este trastorno con frecuencia puede dividirse en las categorías primaria y secundaria en función de si el hipotiroidismo se debe a una anomalía intrínseca de la glándula tiroidea o a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria (tabla 19-3). En todo el mundo, la causa más frecuente de hipotiroidismo es la deficiencia alimentaria de yodo (v. más adelante), mientras que en la mayoría de los países desarrollados predominan las causas autoinmunitarias. Los defectos genéticos que perturban el desarrollo de la propia glándula tiroidea (*disgenesia tiroidea*) o la síntesis de hormona tiroidea (*bocio dishormonogénico*) son relativamente infrecuentes.

Entre las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo se encuentran el cretinismo y el mixedema.

- El **cretinismo** es el hipotiroidismo desarrollado tras el nacimiento o en la primera infancia. Este trastorno era bastante habitual en áreas del mundo en las que la deficiencia de yodo en la dieta era endémica, incluidas las zonas montañosas del Himalaya y de los Andes (*cretinismo endémico*). En la actualidad, es mucho menos frecuente gracias al uso generalizado del suplemento de los alimentos con yodo. Por el contrario, los defectos enzimáticos que interfieren en la síntesis de la hormona tiroidea constituyen una causa de *cretinismo esporádico*. El cuadro clínico del cretinismo comprende alteraciones del desarrollo del sistema óseo y del sistema nervioso central, con importante retraso mental, talla baja, rasgos faciales toscos, lengua que protruye y hernia umbilical. La gravedad del deterioro mental en el cretinismo parece depender directamente del momento en que comienza la deficiencia intrauterina. Normalmente, las hormonas maternas son críticas para el desarrollo del cerebro fetal son la T_3 y la T_4 , que cruzan la placenta. Si el déficit tiroideo materno existe antes de que la glándula tiroidea fetal se desarrolle, el retraso mental será grave. Por el contrario, la reducción en las concentraciones de las hormonas tiroideas maternas en un período más tardío del embarazo, después de que la glándula

Tabla 19-3 Causas del hipotiroidismo

Primario
Anomalías del desarrollo poco frecuentes (disgenesia de la glándula tiroidea): mutaciones en <i>PAX8</i> y <i>FOXE1</i>
Defecto congénito en la biosíntesis (bocio dishormonogénico)*
Postablación
Cirugía, tratamiento con yodo radiactivo o irradiación externa
Hipotiroidismo autoinmunitario
Tiroiditis de Hashimoto*
Deficiencia de yodo*
Fármacos (litio, yoduro, ácido <i>p</i> -aminosalicílico)*
Secundario (central)
Insuficiencia hipofisaria
Insuficiencia hipotalámica (poco frecuente)

FOXE1, gen de la caja *forkhead* E1; *PAX8*, gen homeótico pareado 8.

*Se asocia a un aumento de tamaño de la glándula tiroidea («hipotiroidismo bocioso»). La tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo postablación son responsables de la mayoría de los casos de hipotiroidismo en los países desarrollados.

tiroidea fetal se desarrolle, permite un desarrollo cerebral normal.

- El hipotiroidismo que se desarrolla en niños mayores y adultos produce una enfermedad conocida como *mixedema*, o enfermedad de Gull. Fue relacionada con una disfunción tiroidea por primera vez en 1873 por sir William Gull en un artículo que trataba sobre el desarrollo de un *estado cretinoide* en adultos. Entre las manifestaciones del mixedema se encuentra una apatía generalizada con lentitud mental que, en estadios precoces de la enfermedad, puede simular una depresión. Los individuos con mixedema se muestran apáticos e intolerantes al frío y, con frecuencia, son obesos. Existen acumulaciones de edema rico en mucopolisacáridos en la piel, en el tejido subcutáneo y en diversas vísceras, lo que provoca un ensanchamiento y el abotargamiento de las estructuras faciales, con agrandamiento de la lengua y agravamiento de la voz. La motilidad intestinal está disminuida y ocasiona estreñimiento. Los derrames pericárdicos son frecuentes; en estadios posteriores, el corazón aumenta de tamaño y puede sobrevenir una insuficiencia cardíaca.

Es esencial realizar pruebas de laboratorio para establecer el diagnóstico en caso de que se sospeche hipotiroidismo. Como en el caso del hipertiroidismo, *la medición de las concentraciones de TSH sérica es la prueba de detección más sensible para este trastorno*. Las cifras de TSH son elevadas en el hipotiroidismo primario debido a la pérdida de una inhibición de la retroalimentación sobre la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y a la producción de TSH por el hipotálamo y por la hipófisis, respectivamente. La concentración de TSH no está aumentada en personas con hipotiroidismo debido a una enfermedad hipotalámica o hipofisaria primaria. La T_4 sérica está disminuida en individuos con hipotiroidismo de cualquier origen.

TIROIDITIS

La tiroiditis, o inflamación de la glándula tiroidea, comprende un amplio grupo de trastornos caracterizados por algún tipo de inflamación tiroidea. Entre estas enfermedades se encuentran afecciones que producen una enfermedad aguda con dolor tiroideo grave (p. ej., tiroiditis infecciosa, tiroiditis granulomatosa [de De Quervain]) y trastornos en los que hay relativamente poca inflamación, y la enfermedad se manifiesta, principalmente, por una disfunción tiroidea (tiroiditis linfocítica subaguda [«no dolorosa»] y fibrosa [Riedel]). Este apartado se centra en los tipos más frecuentes y clínicamente más importantes de tiroiditis: 1) tiroiditis de Hashimoto (o tiroiditis linfocítica crónica); 2) tiroiditis granulomatosa (de De Quervain), y 3) tiroiditis linfocítica subaguda.

Tiroiditis linfocítica crónica (de Hashimoto)

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas del mundo donde las concentraciones de yodo son suficientes. Se caracteriza por una insuficiencia gradual de la glándula tiroidea debida a una destrucción autoinmunitaria de la glándula. Este trastorno es más probable entre los 45 y los 65 años de edad, y es más frecuente en mujeres que en hombres, con un predominio femenino de 10:1 a 20:1. A pesar de que es una enfermedad de mujeres mayores, también puede presentarse en niños y es la causa más frecuente de bocio no endémico en niños.

PATOGENIA

La tiroiditis de Hashimoto se debe al deterioro de la **autotolerancia** (v. capítulo 4) a los autoantígenos tiroideos. Por tanto, en la inmensa mayoría de los casos se detectan autoanticuerpos circulantes frente a los antígenos tiroideos, con depleción progresiva de las células epiteliales tiroideas (tirocitos), que son sustituidas por un infiltrado de células mononucleadas y fibrosis. Aún no se conocen con detalle los episodios desencadenantes que provocan el deterioro de la autotolerancia, aunque son muchos los mecanismos inmunitarios que pueden contribuir al daño de los tirocitos (fig. 19-7), entre ellos:

- **Muerte celular mediada por linfocitos T CD8+ citotóxicos:** los linfocitos T CD8+ citotóxicos pueden causar la destrucción de los tirocitos.
- **Muerte celular mediada por citocinas:** la activación excesiva de los linfocitos T provoca la producción de citocinas inflamatorias, como el interferón (IFN) γ en la glándula tiroidea, lo que da lugar al reclutamiento y a la activación de macrófagos, así como al daño de los folículos.
- Unión de **anticuerpos antitiroideos** (anticuerpos anti-tioglobulina y antiperoxidasa tiroidea), seguida de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (v. capítulo 4).

La existencia de un importante componente genético en la patogenia de esta enfermedad viene apoyada por la concordancia de la misma hasta en el 40% de los gemelos monocigóticos y también por la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes aproximadamente en el 50% de los hermanos asintomáticos de los pacientes afectados. El aumento de la susceptibilidad a presentar tiroiditis de Hashimoto se asocia a polimorfismos en múltiples genes relacionados con la regulación de la inmunidad, entre los cuales los más importantes son el gen del **antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos** (CTLA4), que codifica un regulador negativo de la función de los linfocitos T (v. capítulo 4).

MORFOLOGÍA

Generalmente, la glándula tiroidea se agranda de forma difusa y simétrica, aunque en algunos casos también se han observado agrandamientos localizados. La superficie de corte es pálida, de aspecto pardo-grisáceo, y el tejido es firme y algo friable. El examen microscópico muestra una infiltración diseminada del parénquima por un **infiltrado inflamatorio** mononuclear que contiene linfocitos pequeños, células plasmáticas y **centros germinales** bien desarrollados (fig. 19-8). Los folículos tiroideos están atróficos y, en muchas áreas, revestidos por células epiteliales, caracterizadas por la presencia de citoplasma abundante eosinófilo y granular, denominadas **células de Hürthle** u **oxífilas**. Esta es una respuesta metaplásica del epitelio folicular cúbico bajo frente a un daño continuo; ultraestructuralmente, las células de Hürthle presentan numerosas mitocondrias prominentes. También está aumentado el tejido conjuntivo intersticial y puede ser abundante. Con menor frecuencia, la glándula tiroidea es pequeña y atrófica como resultado de una fibrosis más extensa (**variante fibrosante**). Contrariamente a lo que ocurre en la tiroiditis de Riedel, la fibrosis no se extiende más allá de la cápsula glandular.

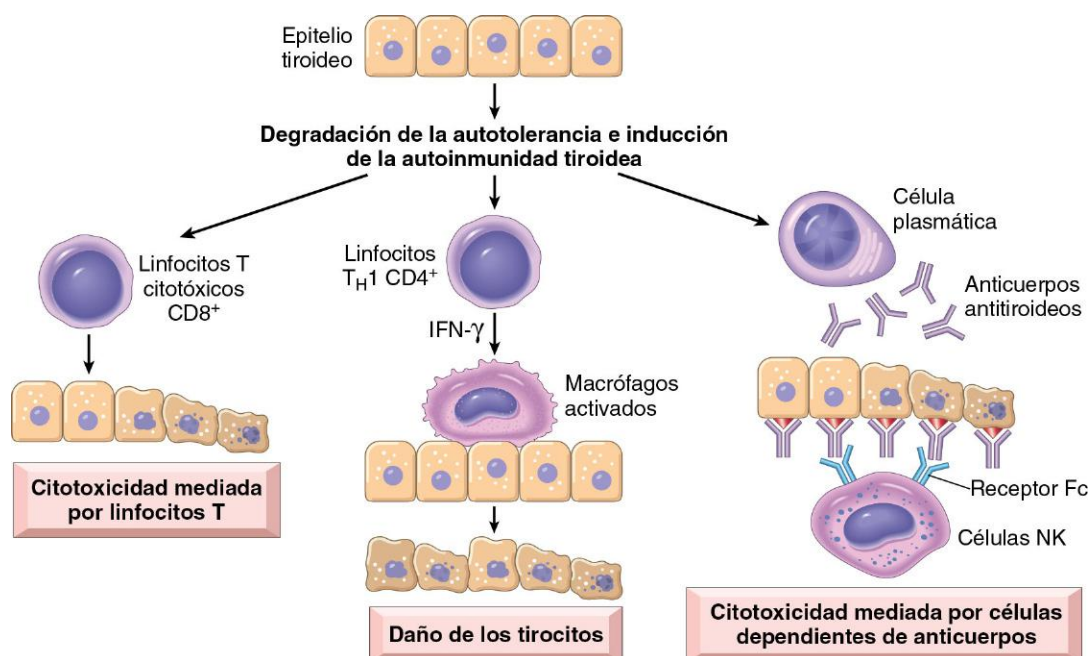


Figura 19-7 Patogénesis de la tiroiditis de Hashimoto. La degradación de la tolerancia inmunitaria a los autoantígenos tiroideos da lugar a la destrucción autoinmunitaria progresiva de los tirocitos por parte de los linfocitos T citotóxicos infiltrantes, por citocinas liberadas localmente o por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. NK, del inglés *natural killer*, linfocitos citolíticos naturales.

Características clínicas

Clínicamente, la tiroiditis de Hashimoto se manifiesta como una *tiromegalia no dolorosa, generalmente asociada a cierto grado de hipotiroidismo*, en mujeres de mediana edad. El agrandamiento de la glándula suele ser simétrico y difuso, pero en algunos casos puede ser lo suficientemente localizado como para hacer sospechar una neoplasia. En la evolución clínica habitual, se desarrolla gradualmente un hipotiroidismo. Sin embargo,

en algunos pacientes, puede estar precedido por una *tirotoxicosis temporal* provocada por una rotura de los folículos tiroideos, con una liberación secundaria de hormonas tiroideas (*has-hitoxicosis*). Durante esta fase, las concentraciones de T_4 y T_3 libres se elevan, y la TSH y la captación de yodo radiactivo disminuyen. Cuando se produce el hipotiroidismo, las concentraciones de T_4 y T_3 caen progresivamente, acompañadas por un incremento compensador de la TSH. Con frecuencia, los pacientes con tiroiditis de Hashimoto presentan *otras enfermedades autoinmunitarias* y un *mayor riesgo de desarrollar linfomas no hodgkinianos de linfocitos B* (v. capítulo 11), que, típicamente, se originan dentro de la glándula tiroidea. La relación entre la enfermedad de Hashimoto y los cánceres epiteliales tiroideos sigue siendo motivo de controversia, y algunos estudios morfológicos y moleculares indican que existe una predisposición a sufrir carcinomas papilares.

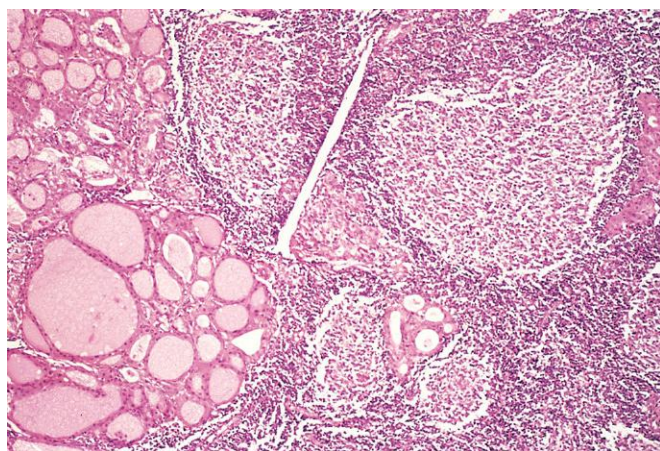


Figura 19-8 Tiroiditis de Hashimoto. El parénquima tiroideo contiene un infiltrado linfocítico denso con centros germinales. También se aprecian folículos tiroideos residuales tapizados por células de Hürthle intensamente eosinófilas.

Tiroiditis granulomatosa subaguda (de De Quervain)

La tiroiditis granulomatosa subaguda, también conocida como tiroiditis de De Quervain, es mucho menos frecuente que la enfermedad de Hashimoto. Es más frecuente entre los 30 y los 50 años de edad, y, al igual que otras formas de tiroiditis, ocurre con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Se cree que la tiroiditis subaguda es debida a una infección vírica o a un proceso inflamatorio posviral. La mayoría de los pacientes tienen antecedentes de infección de las vías respiratorias altas justo antes del comienzo de la tiroiditis. En contraste con la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la respuesta inmunológica no se autoperpetúa, con lo cual el proceso es limitado.

MORFOLOGÍA

La glándula es firme, con una cápsula intacta y puede agrandarse de forma unilateral o bilateral. Histológicamente, existe una rotura de los folículos tiroideos, con extravasación de coloide, lo que provoca un infiltrado polimorfo nuclear que a veces está remplazado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. El coloide extravasado provoca una reacción granulomatosa, con células gigantes exuberantes, algunas de ellas con fragmentos de coloide. La curación se produce tras la resolución de la inflamación y por fibrosis.

Características clínicas

El comienzo de esta forma de tiroiditis es, con frecuencia, agudo, caracterizado por *dolor* en el cuello (sobre todo al tragar), fiebre, malestar general y agrandamiento variable de la glándula tiroidea. Se puede producir un hipertiroidismo temporal, como en otras causas de tiroiditis, como resultado de la disfunción de los folículos tiroideos y de la liberación excesiva de hormonas tiroideas. El recuento leucocítico y la velocidad de sedimentación globular están aumentados. Con la progresión de la enfermedad y de la destrucción glandular puede aparecer una fase de hipotiroidismo temporal. Habitualmente, la afección es autolimitada y los pacientes vuelven a un estado eutiroideo en unas 6-8 semanas.

Tiroiditis linfocítica subaguda

La tiroiditis linfocítica subaguda también es conocida como tiroiditis *silente* o *indolora*; en un subgrupo de pacientes, el comienzo de la enfermedad ocurre después del embarazo (*tiroiditis posparto*). Esta enfermedad probablemente sea de etiología autoinmunitaria, dado que se encuentran autoanticuerpos antitiroideos en la mayoría de los pacientes. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad, que presentan una masa *indolora* en el cuello o características propias del exceso de hormonas tiroideas. Existe una fase inicial de tirotoxicosis (probablemente secundaria al daño del tejido tiroideo), seguida de una vuelta a un estado eutiroideo en unos pocos meses. En una minoría de los individuos afectados, la enfermedad puede progresar a hipotiroidismo. A excepción de un agrandamiento simétrico leve de la glándula tiroidea, esta puede aparecer normal en el examen macroscópico. Las características histológicas consisten en una infiltración linfocítica e hiperplasia de centros germinales dentro del parénquima tiroideo.

Otras formas de tiroiditis

La *tiroiditis de Riedel* es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida, caracterizada por una fibrosis extensa de la glándula tiroidea y de las estructuras contiguas del cuello. Clínicamente, la presencia de una masa tiroidea dura y fija puede simular una neoplasia tiroidea. Es posible que se asocie a fibrosis idiopática en otros lugares del cuerpo, como en el retroperitoneo. En la mayoría de los pacientes, la presencia de autoanticuerpos antitiroideos es sugestiva de una etiología autoinmunitaria.

RESUMEN

Tiroiditis

- La tiroiditis linfocítica crónica (de Hashimoto) es la causa más frecuente de hipotiroidismo en regiones donde las cantidades de yodo en la dieta son adecuadas.

- La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmunitaria, caracterizada por una destrucción progresiva del parénquima tiroideo, cambios con «células de Hürthle» e infiltrados mononucleares (linfoplasmocíticos) con o sin fibrosis extensa.
- Múltiples mecanismos autoinmunitarios son responsables de la enfermedad de Hashimoto, incluyendo citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+, citocinas (IFN- γ) y anticuerpos antitiroideos.
- La tiroiditis granulomatosa subaguda (de De Quervain) es una enfermedad autolimitada, probablemente secundaria a una infección vírica, y se caracteriza por dolor y por la presencia de una inflamación granulomatosa en la glándula tiroidea.
- La tiroiditis linfocítica subaguda es una enfermedad autolimitada que, con frecuencia, se produce después del embarazo (tiroiditis posparto), es típicamente dolorosa y se caracteriza por una inflamación linfocítica de la glándula tiroidea.

ENFERMEDAD DE GRAVES

En 1835, Robert Graves, a partir de sus observaciones, notificó una enfermedad caracterizada por «palpitaciones violentas y prolongadas en mujeres» asociadas a un agrandamiento de la glándula tiroidea. *La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno* y se caracteriza por una tríada de manifestaciones:

- Tirotoxicosis*, causada por un agrandamiento difuso y una tiroides hiperfuncional en todos los casos.
- En alrededor del 40% de los pacientes se observa una *oftalmopatía* infiltrante con el consecuente exoftalmos.
- En una minoría de los casos se observa una *dermatopatía* infiltrante localizada (a veces denominada *mixedema pretibial*).

La incidencia de la enfermedad de Graves es máxima entre los 20 y los 40 años, y *afecta a las mujeres con una frecuencia hasta siete veces mayor que en los hombres*. Se calcula que este trastorno tan frecuente afecta al 1,5-2% de las mujeres en EE. UU. Los factores genéticos son importantes como causa de la enfermedad de Graves, ya que la incidencia aumenta en los familiares de los pacientes afectados y la tasa de concordancia en los gemelos monocigóticos es de hasta el 60%. Igual que sucede en otros trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad genética a presentar enfermedad de Graves se asocia a la presencia de determinados haplotipos del antígeno leucocítico humano (HLA), específicamente HLA-DR3, y de polimorfismos de genes que codifican el receptor inhibidor de linfocitos T CTLA-4 y la tirosina fosfatasa PTPN22.

PATOGENIA

La enfermedad de Graves se caracteriza por la pérdida de la autotolerancia ante los autoantígenos tiroideos, de los que el más importante es el receptor de TSH. El resultado es la producción de varios autoanticuerpos, como:

- Inmunoglobulina tiroestimulante:** un anticuerpo IgG que se une al receptor de TSH y simula la acción de TSH, estimulando así la adenilato ciclasa, con el consecuente aumento de liberación de hormonas tiroideas. Casi todas las personas con enfermedad de Graves tienen concentraciones detectables de este autoanticuerpo, que es relativamente específico de este trastorno.

- **Inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento de la glándula tiroidea:** también se dirigen frente al receptor de TSH. Se ha propuesto la implicación de estos anticuerpos en la proliferación del epitelio folicular tiroideo.
- **Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión a TSH:** estos anticuerpos antirreceptor de TSH impiden la unión de la TSH a su receptor en las células epiteliales tiroideas y, al hacerlo, realmente es posible que **inhiban** la función celular tiroidea. La existencia simultánea de inmunoglobulinas estimulantes e inhibidoras en el suero del mismo paciente no es algo excepcional —un hallazgo que puede explicar por qué algunos de los que presentan enfermedad de Graves desarrollan, espontáneamente, episodios de hipotiroidismo—.

Asimismo, está implicado un fenómeno autoinmunitario mediado por linfocitos T en el desarrollo de la característica **oftalmopatía infiltrante** de la enfermedad de Graves. En la oftalmopatía de Graves, aumenta el volumen del tejido conjuntivo retroorbitario y de los músculos extraoculares como resultado de diversas causas: 1) importante infiltración del espacio retroorbitario por células mononucleares, predominantemente linfocitos T; 2) edema y tumefacción inflamatoria de los músculos extraoculares; 3) acumulación de componentes de la matriz extracelular, especialmente glucosaminoglucanos hidrófilos como el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina, y 4) aumento del número de adipocitos (infiltración grasa). Estos cambios desplazan el glóbulo ocular hacia delante y pueden interferir en la función de los músculos extraoculares.

Los trastornos autoinmunitarios de la glándula tiroidea abarcan un abanico en el cual la enfermedad de Graves, caracterizada por la hiperfunción de la glándula tiroidea, se encuentra en un extremo y la de Hashimoto, que se manifiesta como hipotiroidismo, en el otro. Algunas veces, el hipertiroidismo puede ocurrir en una tiroiditis de Hashimoto preexistente (*hashitoxicosis*), mientras que en otras ocasiones, individuos con enfermedad de Graves pueden desarrollar, espontáneamente, una hipofunción tiroidea; en ocasiones, la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves pueden coexistir entre los miembros afectados. Tampoco es sorprendente que existan ciertos elementos de superposición histológica entre los trastornos autoinmunitarios tiroideos (infiltrado prominente de células linfoides intratiroides con formación de centros germinales). En ambos trastornos está aumentada la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, la anemia perniciosa, la diabetes de tipo 1 y la enfermedad de Addison.

MORFOLOGÍA

En el caso típico de enfermedad de Graves, la glándula tiroidea está agrandada (generalmente de forma simétrica) por la presencia de **hipertrofia e hiperplasia difusa** de sus células epiteliales foliculares. Generalmente, la glándula es blanda y suave, y su cápsula está intacta. Microscópicamente, en los casos no tratados, las células epiteliales foliculares son altas, cilíndricas y más numerosas de lo normal. Este apelotonamiento con frecuencia produce formación de pequeñas papilas que se proyectan hacia la luz folicular (fig. 19-9). Estas papilas carecen de ejes fibrovasculares, en contraste con las propias de los carcinomas papilares. El coloide dentro de la luz folicular es pálido y con bordes festoneados. El intersticio muestra infiltrados

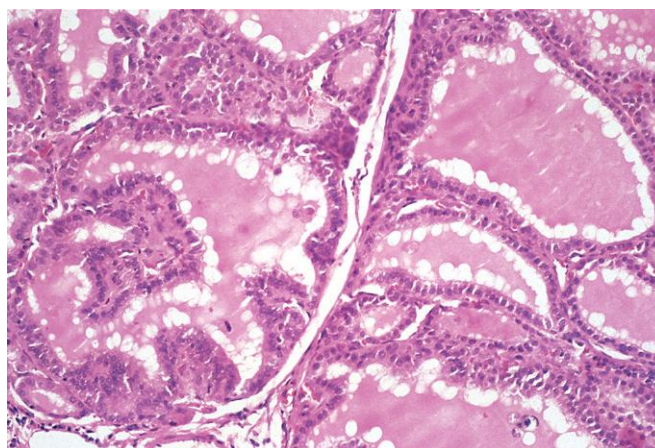


Figura 19-9 Enfermedad de Graves. La glándula tiroidea muestra una hiperplasia difusa. Los folículos están revestidos por células epiteliales cilíndricas que se proyectan hacia las luces de los folículos. Estas células reabsorben activamente coloide en el centro de los folículos, lo que provoca un aspecto «festoneado» de los bordes del coloide.

linfoides constituidos, predominantemente, por linfocitos T, con pocos linfocitos B y células plasmáticas maduras; los centros germinales son frecuentes.

Entre los cambios de los tejidos extratiroides se encuentran una hiperplasia linfóide generalizada. En individuos con oftalmopatía, los tejidos de la órbita están edematosos, por la presencia de glucosaminoglucanos hidrófilos. Además, existe una infiltración de linfocitos, mayoritariamente linfocitos T. Los músculos de la órbita están edematosos inicialmente, pero después sufren una fibrosis en la evolución de la enfermedad. La dermatopatía, si está presente, se caracteriza por un engrosamiento de la dermis, como resultado del depósito de glucosaminoglucanos e infiltración linfocítica.

Características clínicas

Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Graves se encuentran aquellas de otras formas de tirotoxicosis (descritas antes), así como las asociadas específicamente a enfermedad de Graves: **hiperplasia difusa de la glándula tiroidea, oftalmopatía y dermatopatía**. El grado de tirotoxicosis varía de un caso a otro y, en ocasiones, puede ser menos importante que otras manifestaciones de la afección. Con frecuencia, el incremento de flujo de sangre a través de la glándula hiperactiva produce un soplo audible. La hiperactividad simpática provoca una mirada fija e intensa característica y retracción palpebral. La oftalmopatía de Graves da lugar a una protrusión anómala del globo ocular (exoftalmos). Los músculos extraoculares suelen ser débiles. El exoftalmos puede persistir o progresar, independientemente del tratamiento exitoso de la tirotoxicosis, lo que, en ocasiones, genera trastornos corneales. La dermatopatía infiltrante, o mixedema pretibial, es más frecuente en la piel de los tobillos, donde se producen un engrosamiento y la induración de esta. Las lesiones cutáneas pueden corresponder a pápulas o nódulos ligeramente pigmentados y suelen tener una textura en piel de naranja. Algunos hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Graves son una elevación de las concentraciones de T_4 y T_3 libres y una disminución de las de TSH sérica. Debido al estímulo continuo de los folículos tiroideos por las TSH, la captación de yodo radiactivo está aumentada, y las gammagrafías con yodo marcado muestran una **captación difusa** de este.

RESUMEN

Enfermedad de Graves

- La enfermedad de Graves, la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno, se caracteriza por la tríada de tirotoxicosis, oftalmopatía y dermatopatía.
- Es una enfermedad autoinmunitaria provocada por la activación de células epiteliales tiroideas por autoanticuerpos frente al receptor de TSH, que simulan la acción de esta.
- En la enfermedad de Graves, la glándula tiroidea se caracteriza por una hipertrofia e hiperplasia difusas de los folículos e infiltrados linfoides; la oftalmopatía y la dermatopatía se caracterizan por el depósito de glucosaminoglucanos e infiltrados linfoides.
- Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran un aumento de las concentraciones de T_3 y T_4 libres séricas y una disminución de las de la TSH sérica.

BOCIO DIFUSO Y MULTINODULAR

El crecimiento de la glándula tiroidea, o bocio, es la manifestación más frecuente de la enfermedad tiroidea. *Los bocios difusos y multinodulares reflejan una alteración en la síntesis de hormona tiroidea, provocada con frecuencia por una deficiencia dietética de yodo.* Los trastornos de la síntesis de hormona tiroidea provocan un incremento compensador de las concentraciones de TSH sérica que, a su vez, da lugar a hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y, por último, a un aumento de tamaño de la glándula tiroidea. El incremento compensatorio en la masa funcional de la glándula puede compensar la deficiencia hormonal, asegurando así un estado metabólico *eutiroides* en la gran mayoría de los individuos. Si el trastorno subyacente es lo suficientemente grave (p. ej., trastorno congénito biosintético), las respuestas compensatorias pueden ser inadecuadas para superar el trastorno de la síntesis hormonal y provocar un *hipotiroidismo con bocio*. El grado de agrandamiento tiroideo es proporcional al grado y a la duración de la deficiencia de la hormona tiroidea.

Los bocios se producen con distribución endémica y esporádica.

- El *bocio endémico* se produce en zonas geográficas donde el suelo, el agua y el aporte alimentario contienen pocas cantidades de yodo. El término *endémico* se utiliza cuando el bocio está presente en más del 10% de la población de un área concreta. Esto es particularmente frecuente en zonas montañosas del mundo, como el Himalaya y los Andes. Con la mayor disponibilidad de suplementos de yodo en la dieta, la frecuencia y la gravedad de los bocios endémicos han disminuido significativamente.
- El *bocio esporádico* ocurre con menor frecuencia que el endémico. La enfermedad es más habitual en mujeres que en hombres, con un pico de incidencia en la pubertad o en la etapa de adulto joven, en la que existe un incremento fisiológico de demanda de T_4 . El bocio esporádico puede deberse a diversas causas, incluida la ingesta de sustancias que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas en algún momento, como un exceso de calcio y de verduras pertenecientes a la familia *Brassicaceae* (crucíferas) (p. ej., coles, coliflor, coles de Bruselas y nabos). En otros casos, el bocio se debe a defectos enzimáticos hereditarios que interfieren en la síntesis de hormonas tiroideas (*bocio dishormonogénico*). Sin embargo, en la mayoría de los casos, la causa del bocio esporádico no está aclarada.

MORFOLOGÍA

En la mayoría de los casos, la hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas inducidas por TSH produce, inicialmente, un agrandamiento difuso y simétrico de la glándula (**bocio difuso**). Los folículos están revestidos por células cilíndricas agrupadas, que pueden formar proyecciones similares a las observadas en la enfermedad de Graves. Si aumenta la ingesta dietética de yodo, o si disminuye la demanda de hormonas tiroideas, el epitelio folicular estimulado involuciona para formar una glándula agrandada rica en coloide (**bocio coloide**). Generalmente, la superficie de corte de la glándula tiroidea en estos casos es parda, vítrea y traslúcida. Microscópicamente, el epitelio folicular puede ser hiperplásico en estadios precoces de la enfermedad o aplanado y cúbico durante los periodos de involución. En estas etapas, el coloide es abundante. Con el tiempo, los episodios repetidos de hiperplasia e involución se producen de forma combinada para producir un agrandamiento más irregular de la glándula tiroidea, denominado **bocio multinodular**. Prácticamente, a largo plazo, todos los bocios simples se convierten en bocios multinodulares. Estos son hormonalmente silentes en la mayoría de los casos, si bien algunos (aproximadamente el 10% en un plazo de 10 años) se pueden manifestar con tirotoxicosis secundaria al desarrollo de nódulos **autónomos** que producen hormona tiroidea independientemente de la estimulación por la TSH. Esta afección, conocida como bocio multinodular tóxico o **síndrome de Plummer**, no se acompaña de la oftalmopatía infiltrante ni de la dermatopatía de la tirotoxicosis asociada a enfermedad de Graves.

Los bocios multinodulares son glándulas multilobuladas aumentadas de tamaño con un patrón asimétrico, que pueden alcanzar un tamaño enorme. En la superficie de corte son evidentes los nódulos irregulares que contienen cantidades variables de coloide gelatinoso pardo (fig. 19-10, A). A menudo, las lesiones más antiguas muestran áreas de fibrosis, hemorragia, calcificación y cambios quísticos. Microscópicamente, se observan folículos llenos de coloide y revestidos por un epitelio plano inactivo, así como áreas de hipertrofia e hiperplasia epitelial folicular, acompañadas por los cambios regresivos que acabamos de describir (fig. 19-10, B).

Características clínicas

El cuadro clínico dominante del bocio se atribuye a los *efectos de masa* de la glándula aumentada de tamaño. Además del problema estético evidente provocado por una gran masa en el cuello, los bocios también pueden causar obstrucción de las vías respiratorias, disfagia y compresión de grandes vasos en el cuello y en la parte superior del tórax (el denominado *síndrome de la vena cava superior*). Como ya hemos comentado, a largo plazo, se puede desarrollar un nódulo hiperfuncional (*tóxico*) dentro de un bocio, lo que provoca *hipertiroidismo*. La incidencia de un proceso maligno en bocios multinodulares a largo plazo es baja (menor del 5%) pero no nula y se debe sospechar un proceso maligno en bocios que muestran cambios bruscos de tamaño o síntomas asociados (p. ej., ronquera).

NEOPLASIAS DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

La glándula tiroidea es origen de múltiples neoplasias que van desde adenomas benignos circunscritos a carcinomas anaplásicos muy agresivos. Clínicamente, la posibilidad de que se desarrolle una enfermedad neoplásica es mayor en individuos

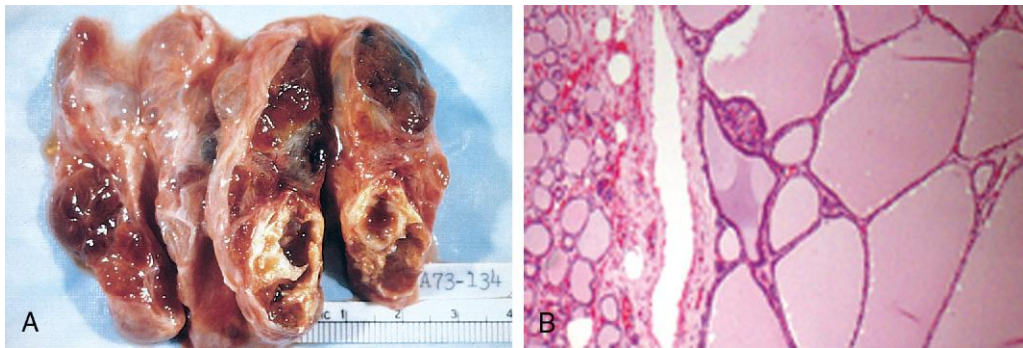


Figura 19-10 Bocio multinodular. **A.** Aspecto morfológico macroscópico. La glándula con nódulos gruesos contiene áreas de fibrosis y cambios quísticos. **B.** Microfotografía de un nódulo hiperplásico con parénquima tiroideo residual comprimido en la periferia. Los folículos hiperplásicos contienen abundante «coloide» rosa dentro de sus luces. Obsérvese la ausencia de una cápsula prominente, una característica que distingue estas lesiones de las neoplasias de la glándula tiroidea.

(B, por cortesía del Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

que tienen *nódulos tiroideos*. Afortunadamente, la gran mayoría de los nódulos solitarios de la glándula tiroidea suelen ser lesiones benignas, ya sean adenomas foliculares o enfermedades localizadas no neoplásicas (p. ej., nódulo dominante en el bocio multinodular, quiste simple o focos de tiroiditis). Los carcinomas de la glándula tiroidea, por el contrario, son infrecuentes, y representan menos del 1% de los nódulos tiroideos solitarios. Varios criterios clínicos aportan una clave sobre la naturaleza de un nódulo tiroideo concreto:

- Es más probable, los *nódulos solitarios* tienen más probabilidades de ser neoplásicos que los nódulos múltiples.
- Los *nódulos en un paciente joven* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en los ancianos.
- Los *nódulos en hombres* tienen más probabilidades de ser neoplásicos que en mujeres.
- Un antecedente de tratamiento con *radiación* de cabeza y cuello se asocia a una incidencia incrementada de neoplasia tiroidea.
- Los nódulos que captan yodo radiactivo en los estudios de imagen (*nódulos calientes*) tienen más probabilidades de ser benignos que malignos, porque reflejan las células bien diferenciadas.

Sin embargo, estas estadísticas son tendencias generales y son de menor importancia en la valoración de un individuo concreto, en el cual el diagnóstico a tiempo de una neoplasia puede ser vital. Finalmente, la valoración morfológica de un nódulo tiroideo concreto, realizada mediante punción con aspiración con aguja fina y estudio histológico del parénquima tiroideo resecado quirúrgicamente, aporta la información definitiva de su naturaleza. En los siguientes apartados describimos las principales neoplasias tiroideas, incluidos adenomas y carcinomas de diversos tipos.

Adenomas

Los adenomas de la glándula tiroidea son neoplasias benignas derivadas del epitelio folicular. Igual que sucede en todas las neoplasias de la glándula tiroidea, los adenomas foliculares suelen ser solitarios. Clínica y morfológicamente, puede ser difícil distinguirlos de un nódulo dominante de un bocio multinodular, por ejemplo, o de un carcinoma folicular, menos frecuente. Aunque la inmensa mayoría de los adenomas no son funcionales, una pequeña proporción de ellos producen hormonas tiroideas (*adenomas tóxicos*) y causan una tirototoxicosis clínicamente evidente. En general, los adenomas foliculares *no* son precursores de los carcinomas, aunque las alteraciones

genéticas compartidas apoyan la posibilidad de que al menos un subgrupo de carcinomas foliculares surja en el seno de adenomas preexistentes (v. más adelante).

PATOGENIA

La vía de señalización del receptor de TSH es muy importante en la patogenia de los adenomas tóxicos. Las mutaciones somáticas activadoras (con ganancia de función) de uno de los dos componentes de este sistema de señalización —con mayor frecuencia del gen que codifica el propio receptor de TSH (TSHR) y, con menor frecuencia, de la subunidad α de G_s (GNAS)— permiten que las células foliculares segreguen hormona tiroidea con independencia de la estimulación por TSH (autonomía tiroidea). El resultado de esta abundancia es el hipertiroidismo sintomático y en los estudios radiológicos se encuentra un nódulo tiroideo «caliente». En conjunto, las mutaciones somáticas de la vía de señalización del receptor de TSH parecen estar presentes en algo más de la mitad de los adenomas tóxicos. No resulta sorprendente que tales mutaciones se observen también en un subgrupo de nódulos autónomos que dan lugar a bocios multinodulares tóxicos, como hemos comentado antes. Una minoría de adenomas foliculares no funcionales (menos del 20%) muestran mutaciones de RAS o fosfatidilinositol-3-cinasa (PIK3CA) o son portadores de un gen de fusión *PAX8/PPARG*. Todas estas anomalías genéticas son compartidas con los carcinomas foliculares. Se describen más detalladamente en «Carcinomas» (v. más adelante).

MORFOLOGÍA

El adenoma tiroideo típico es una lesión **solitaria** y esférica que comprime la glándula tiroidea adyacente no neoplásica. Las células neoplásicas están delimitadas respecto del parénquima adyacente por una **cápsula intacta bien definida** (fig. 19-11, A). **Estas características son importantes para diferenciarlos de los bocios multinodulares**, que contienen múltiples nódulos en su superficie de corte (incluso aunque el paciente presente características clínicas de un nódulo solitario dominante), no comprimen el parénquima tiroideo adyacente y no presentan una cápsula bien delimitada. Microscópicamente, las células constituyentes se ordenan en folículos uniformes que contienen coloide (fig. 19-11, B). Los patrones de crecimiento papilar, si están

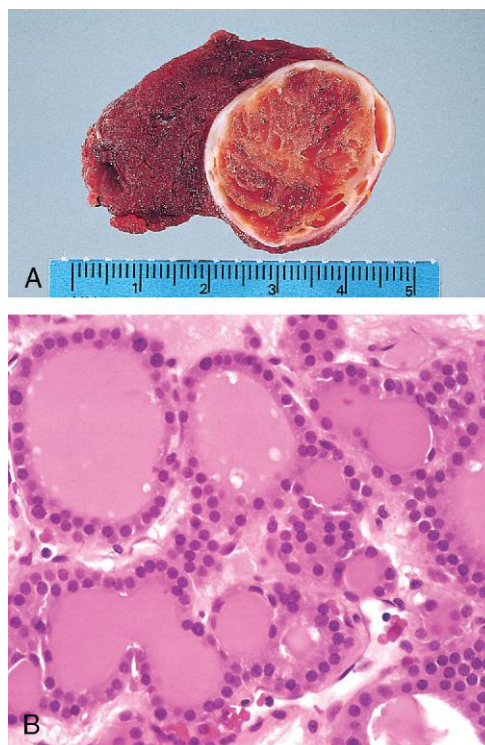


Figura 19-11 Adenoma folicular de la glándula tiroidea. **A.** En esta pieza macroscópica se identifica un nódulo solitario bien circunscrito. **B.** La microfotografía muestra folículos bien diferenciados que son similares a los de un parénquima tiroideo normal.

presentes, deberían hacer sospechar un carcinoma papilar encapsulado (descrito más adelante). Ocasionalmente, las células neoplásicas adquieren un citoplasma granular eosinófilo brillante (cambios oxifilos o células de Hürthle) (fig. 19-12); la presentación clínica y el comportamiento de un **adenoma de células de Hürthle** son similares a los de los adenomas convencionales. Al igual que los tumores endocrinos de otras localizaciones anatómicas, en ocasiones, los adenomas foliculares benignos pueden mostrar pleomorfismo nuclear focal, atipia y nucléolos prominentes (**atipia endocrina**); en sí mismo, esto no constituye un rasgo de malignidad. La

característica principal de todos los adenomas foliculares es la presencia de una cápsula intacta bien formada que rodea el tumor. **La valoración cuidadosa de la integridad de la cápsula es, por tanto, crítica en la diferenciación de los adenomas foliculares frente a los carcinomas foliculares**, que muestran invasión capsular y/o vascular (v. más adelante).

Características clínicas

La mayoría de los adenomas de la glándula tiroidea se presentan como nódulos indolores y con frecuencia son descubiertos durante una exploración física habitual. Las grandes masas pueden producir síntomas locales, como dificultad para tragar. Como ya se ha descrito antes, los individuos con adenomas tóxicos pueden presentar características de tirotoxicosis. Tras la inyección de yodo radiactivo, la mayoría de los adenomas captan yodo con menos avidez que el parénquima tiroideo normal. Por tanto, en la gammagrafía, los adenomas aparecen como nódulos *fríos* en comparación con la glándula tiroidea adyacente normal. Sin embargo, en la gammagrafía los adenomas tóxicos pueden mostrarse como nódulos *templados* o *calientes*. En alrededor del 10% de los nódulos *fríos* se demuestra malignidad. Por el contrario, esta es prácticamente inexistente en los nódulos *calientes*. Las técnicas adicionales empleadas en la valoración preoperatoria de los adenomas son la ecografía y la punción con aspiración con aguja fina. Dada la necesidad de valorar la integridad capsular, *el diagnóstico definitivo del adenoma tiroideo solo puede realizarse con una exploración histológica minuciosa de la muestra resecada*. Por tanto, los adenomas sospechosos de la glándula tiroidea se extirpan quirúrgicamente para descartar malignidad. Los adenomas tiroideos tienen un pronóstico excelente y no se producen ni recidivas ni metástasis.

Carcinomas

Los carcinomas de la glándula tiroidea son relativamente poco frecuentes en EE. UU., ya que suponen el 1,5% de todos los cánceres. Los que aparecen al inicio o en plena edad adulta predominan en mujeres, mientras que no se observan diferencias entre sexos en los casos que se manifiestan en la infancia o al final de la edad adulta. La mayoría de los carcinomas de la glándula tiroidea (excepto los medulares) derivan del epitelio folicular de la glándula tiroidea y, de ellos, la inmensa mayoría son lesiones bien diferenciadas. Los subtipos principales de carcinoma de la glándula tiroidea y sus frecuencias relativas son los siguientes:

- Carcinomas papilar (representa más del 85% de los casos)
- Carcinoma folicular (5-15% de los casos)
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado) (menos del 5% de los casos)
- Carcinoma medular (5% de los casos)

Cada variante de carcinoma de la glándula tiroidea se asocia a características clínicas y biológicas únicas, por lo que cada tipo se describe por separado. A continuación, se resume la patogenia molecular de todos los cánceres de la glándula tiroidea.

PATOGENIA

En la patogenia de los cánceres de la glándula tiroidea están implicados tanto factores genéticos como medioambientales.

Factores genéticos. En la patogenia de las cuatro variantes más importantes de cáncer de la glándula tiroidea participan

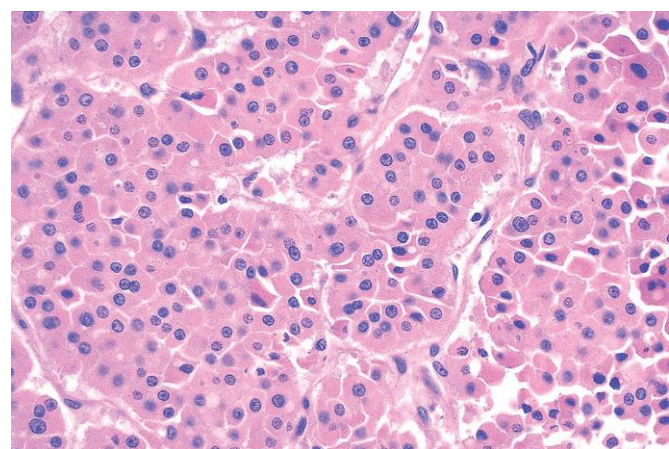


Figura 19-12 Adenoma de células de Hürthle. Una visión de gran aumento muestra que el tumor está compuesto por células con un citoplasma eosinófilo abundante y núcleos regulares pequeños.

(Por cortesía de la Dra. Mary Sunday, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

varios acontecimientos moleculares. Como se ha comentado, los carcinomas medulares no se originan en el epitelio folicular. Las alteraciones genéticas de los tres procesos malignos derivados de células foliculares se agrupan en dos vías de oncogenia —la vía de la cinasa activada por mitógenos (MAP) y la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI-3K)/AKT (fig. 19-13)—. En las células normales, esas vías se activan temporalmente uniendo los ligandos del factor de crecimiento soluble al dominio extracelular de las tirosinas cinasas del receptor, lo que da lugar a la autofosforilación del dominio citoplásmico del receptor, que permite la transducción de la señal intracelular. Al igual que sucede con muchos cánceres sólidos (v. capítulo 5), en los carcinomas de la glándula tiroidea las mutaciones con ganancia de función junto a los componentes de esas vías conducen a la activación constitutiva incluso en ausencia de ligando, promoviendo de esa forma la carcinogénesis.

- **Carcinomas papilares de la glándula tiroidea: la activación de la vía de la cinasa MAP es una característica de la mayoría de los carcinomas papilares** y puede producirse por uno de dos mecanismos principales. El primero de ellos implica los reordenamientos de *RET* o *NTRK1* (receptor 1 de la cinasa tirosina neurótrópica), genes ambos que codifican tirosina cinasas receptoras transmembranas, mientras que el segundo implica las mutaciones puntuales activadoras de *BRAF*, cuyo producto es un componente de señalización intermedio de la vía de la cinasa MAP (v. fig. 19-13). El gen *RET* no suele expresarse en las células foliculares de la glándula tiroidea. En los cánceres papilares, los reordenamientos cromosómicos ponen el dominio tirosina cinasa de *RET* bajo el control transcripcional de los genes que se expresan constitutivamente en el epitelio de la glándula tiroidea. Las nuevas proteínas de fusión que

se forman de esta manera se conocen como *RET/PTC* (del inglés *papillary thyroid carcinoma*, «papilar de la glándula tiroidea») y aparecen en el 20-40% de los cánceres papilares de la glándula tiroidea. La frecuencia de los reordenamientos *RET/PTC* es significativamente mayor en los cánceres papilares asociados a antecedentes de exposición a la radiación. De igual modo, aparecen reordenamientos de *NTRK1* en el 5-10% de los cánceres papilares de la glándula tiroidea y las proteínas de fusión resultantes se expresan constitutivamente en las células de la glándula tiroidea, con lo que se provoca la activación de las vías de la MAP cinasa. Entre un tercio y la mitad de los carcinomas papilares de la glándula tiroidea contienen una mutación con ganancia de función del gen *BRAF*, que en su mayor parte consiste en un cambio valina-glutamato en el codón 600 (*BRAF*^{V600E}). Como los reordenamientos cromosómicos de los genes *RET* o *NTRK1* y las mutaciones del gen *BRAF* tienen efectos redundantes en el epitelio tiroideo (ambos mecanismos dan lugar a la activación de la vía de señalización de la MAP cinasa), los carcinomas papilares de la glándula tiroidea presentan una u otra anomalía molecular pero no ambas. Los reordenamientos *RET/PTC* y las mutaciones puntuales de *BRAF* no se observan en los adenomas o carcinomas foliculares.

- **Carcinomas foliculares de la glándula tiroidea:** entre un tercio y la mitad de los carcinomas foliculares de la glándula tiroidea son portadores de **mutaciones de la vía de señalización PI-3K/AKT**, que determinan la activación constitutiva de esta vía oncogénica. Este subgrupo de tumores incluye los que tienen mutaciones puntuales con ganancia de función de *RAS* y *PIK3CA*, amplificación de *PIK3CA* y mutaciones con pérdida de función de *PTEN*, un gen supresor tumoral y regulador negativo de esta vía. El incremento progresivo de la prevalencia de mutaciones *RAS* y *PIK3CA* desde los adenomas foliculares benignos hasta los carcinomas foliculares y hasta los carcinomas anaplásicos (v. a continuación) indica una histogénesis compartida y la evolución molecular entre esos tumores derivados de las células foliculares. Se ha descrito una translocación (2,3)(q13;p25) única en entre un tercio y la mitad de los carcinomas foliculares. Esta translocación crea un gen de fusión compuesto por porciones de *PAX8*, un gen de secuencias homeóticas pareadas, que es importante en el desarrollo de la glándula tiroidea, y el gen del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (*PPARG*), cuyo producto génico es un receptor hormonal en el núcleo implicado en la diferenciación terminal de las células. Menos del 10% de los adenomas foliculares albergan **genes de fusión *PAX8/PPARG***, cuya presencia aún no se ha demostrado en otras neoplasias malignas de la glándula tiroidea.

- **Carcinomas anaplásicos:** estos tumores, muy agresivos y mortales, pueden aparecer *de novo* o, con mayor frecuencia, originarse a partir de la **desdiferenciación** de un carcinoma papilar o folicular bien diferenciado. Las alteraciones moleculares que se presentan en los carcinomas anaplásicos comprenden las que se observan también en los bien diferenciados (p. ej., mutaciones *RAS* o *PIK3CA*), si bien con una tasa significativamente mayor, lo que indica que la presencia de esas mutaciones podría predisponer a la transformación de las neoplasias de la glándula tiroidea existentes. Otros fenómenos genéticos, como la inactivación de *TP53*, se limitan, esencialmente, a los carcinomas anaplásicos y también pueden estar relacionados con su comportamiento agresivo.

- **Carcinomas medulares de la glándula tiroidea:** al contrario de lo que sucedía con los subtipos que acabamos de describir, estas neoplasias malignas se originan en los

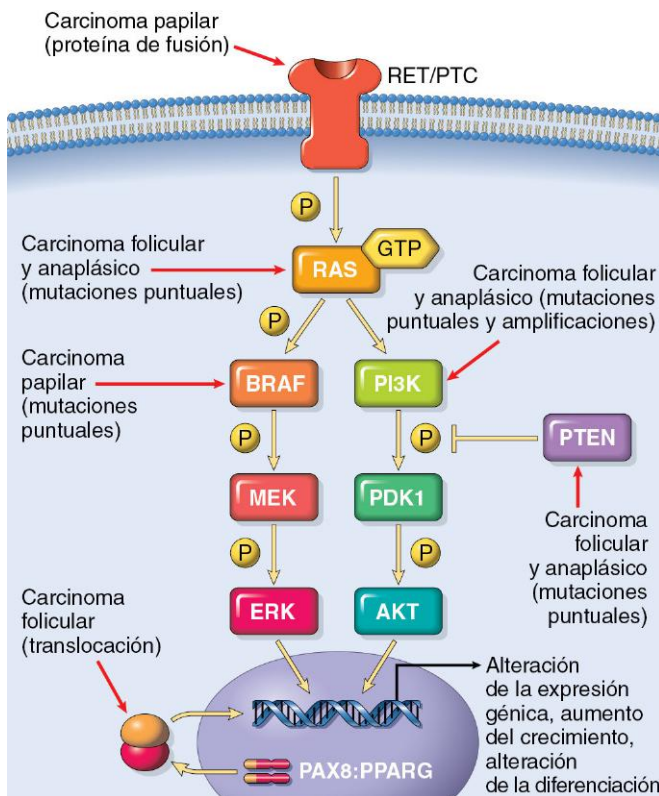


Figura 19-13 Alteraciones genéticas en procesos malignos derivados de células foliculares de la glándula tiroidea.

linfocitos C parafoliculares y no en el epitelio folicular. Los carcinomas medulares de la glándula tiroidea familiares se presentan en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN-2) (v. más adelante) y se asocian a **mutaciones** en la línea germinal **del protooncogén RET** que provocan la activación constitutiva del receptor. Las mutaciones de *RET* también están presentes en aproximadamente la mitad de los cánceres medulares de la glándula tiroidea no familiares (esporádicos). En los carcinomas medulares no se observan los reordenamientos cromosómicos que afectan a *RET*, como las translocaciones *RET/PTC* descritas en los cánceres papilares.

Factores medioambientales. El factor de riesgo predisponente a cáncer de la glándula tiroidea más importante es la exposición a **radiación ionizante**, en particular durante los primeros 20 años de vida. De acuerdo con este dato, se observó un importante incremento de la incidencia de carcinomas papilares en los niños expuestos a la radiación ionizante después del desastre nuclear de Chernóbil en 1986. La **deficiencia de yodo en la dieta** (y, por extensión, la relación con un bocio) se asocia a una frecuencia mayor de carcinomas foliculares.

Carcinomas papilares

Como se ha mencionado, los carcinomas papilares representan la forma más frecuente de cáncer de la glándula tiroidea. Estos tumores se pueden presentar a cualquier edad y representan la inmensa mayoría de los carcinomas de la glándula tiroidea asociados a antecedentes de exposición a radiación ionizante.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas papilares se pueden manifestar como lesiones solitarias o multifocales dentro de la glándula tiroidea. En algunos casos, pueden estar bien delimitados e incluso encapsulados, mientras que en otros infiltran el parénquima adyacente con bordes mal definidos. Las lesiones pueden contener áreas de fibrosis y calcificación, y a menudo son quísticas. En la superficie de corte pueden aparecer granulares y a veces contienen focos papilares que se distinguen macroscópicamente (fig. 19-14, A). El diagnóstico definitivo del carcinoma papilar puede establecerse solo después de realizar el examen microscópico. En la práctica actual, **el diagnóstico de carcinoma papilar se basa en las características del núcleo**, incluso en ausencia de una estructura papilar. Los núcleos de las células de los carcinomas papilares contienen cromatina muy finamente dispersa que confiere el aspecto de **transparencia con la microscopía óptica**, lo que justifica que se denominen núcleos en vidrio esmerilado o «de Anita la huerfanita» (fig. 19-14, C y D). Además, en los cortes transversales, las invaginaciones del citoplasma pueden dar el aspecto de inclusiones intranucleares (motivo por el que se denominan **seudoinclusiones**). La **estructura papilar** es frecuente (fig. 19-14, B). A diferencia de las lesiones papilares hiperplásicas que se observan en la enfermedad de Graves, las papilas neoplásicas tienen unos ejes fibrovasculares densos. Con frecuencia, dentro de las papilas se identifican unas estructuras concéntricas calcificadas, conocidas como **cuerpos de psamoma**. A menudo se encuentran focos de infiltración

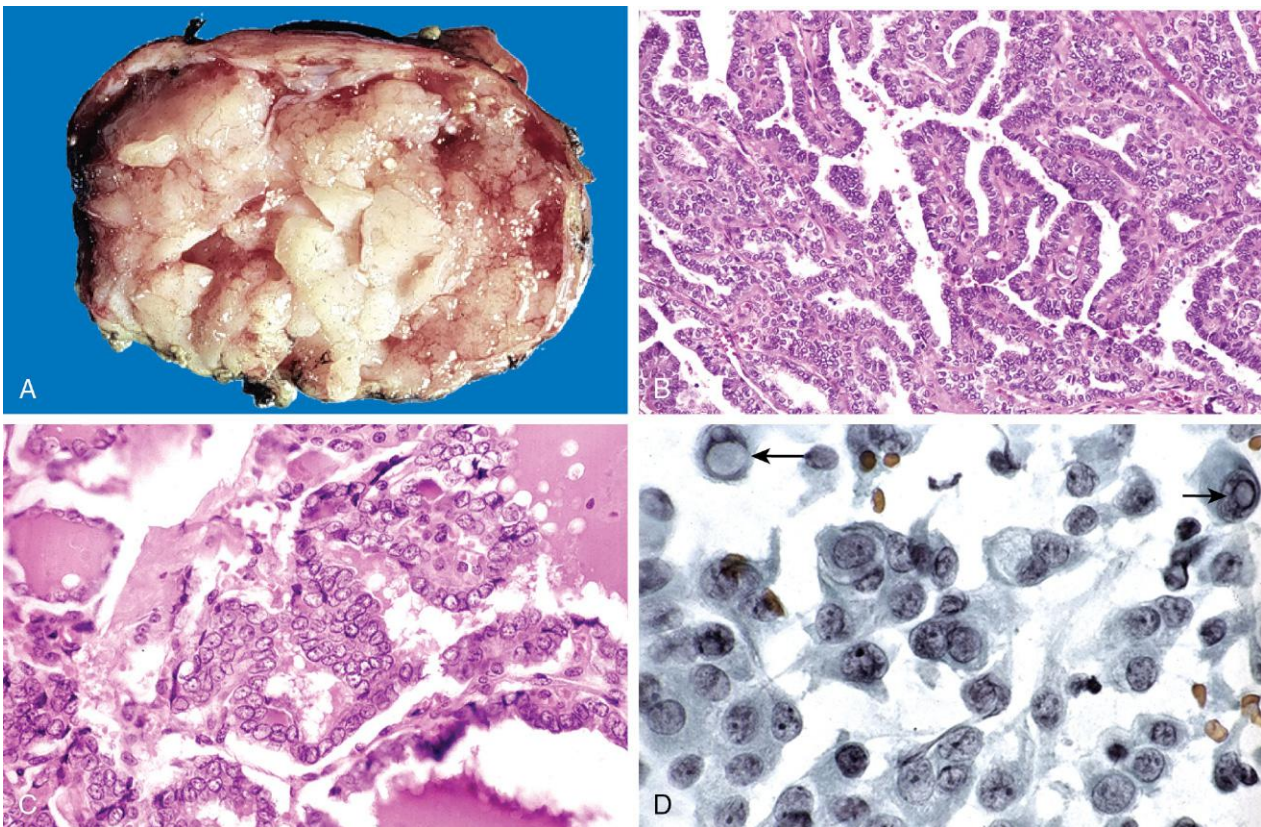


Figura 19-14 Carcinoma papilar de la glándula tiroidea. **A-C.** Carcinoma papilar con estructuras papilares microscópicamente visibles. Este ejemplo en particular contiene papilas bien formadas (**B**), tapizadas por células con núcleos que normalmente están vacíos, a veces llamados núcleos en «ojos de Anita la huerfanita» (**C**). **D.** Células obtenidas por punción con aspiración con aguja fina de carcinoma papilar. Son visibles las inclusiones intranucleares características en algunas de las células aspiradas (flechas).

(Por cortesía del Dr. S. Gokasalan, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

linfática por las células tumorales, pero la invasión de los vasos sanguíneos es relativamente poco frecuente, en particular en las lesiones más pequeñas. Se calcula que las metástasis hacia los ganglios linfáticos cervicales adyacentes se presentan en la mitad de los casos. Hay más de una docena de variantes de carcinoma papilar de la glándula tiroidea, pero el más habitual es el que está formado predominantemente, o exclusivamente, por folículos (**variante folicular** del carcinoma papilar de la glándula tiroidea). Con mayor frecuencia, la variante folicular está encapsulada y se asocia a una incidencia menor de metástasis en ganglios linfáticos y de extensión extratiroidea que la detectada habitualmente en los carcinomas papilares convencionales.

Características clínicas

Los carcinomas papilares son tumores no funcionales, por lo que se manifiestan, principalmente, como una masa indolora en el cuello, dentro de la propia glándula tiroidea o como una metástasis en un ganglio linfático cervical. Normalmente, el diagnóstico preoperatorio se puede establecer mediante punción con aspiración con aguja fina a partir de las características del núcleo que acabamos de describir. Los carcinomas papilares son lesiones poco activas, con supervivencias a los 10 años mayores del 95%. La presencia de metástasis ganglionares cervicales aisladas no parece influir significativamente en el pronóstico de estas lesiones, que, en términos generales, es bueno. En una minoría de pacientes hay metástasis hematógenas en el momento del diagnóstico, principalmente, hacia el pulmón. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer de la glándula tiroidea papilar depende de varios factores, como la edad (en general, el pronóstico es menos favorable en los sujetos mayores de 40 años), la presencia de extensión extratiroidea y la existencia de metástasis a distancia (estadio).

Carcinoma folicular

Los carcinomas foliculares son responsables del 5-15% de los cánceres de la glándula tiroidea primarios. Son más frecuentes en mujeres (se presentan en una proporción de 3:1) y se manifiestan en pacientes de más edad que los carcinomas papilares típicos, con una incidencia máxima entre los 40 y los 60 años de edad. El carcinoma folicular es más frecuente en áreas de deficiencia de yodo en la dieta (siendo responsable del 25-40% de

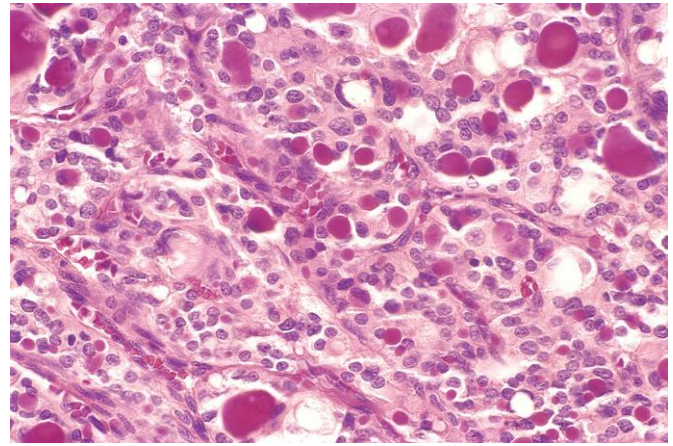


Figura 19-15 Carcinoma folicular de la glándula tiroidea. Unas pocas luces glandulares contienen coloide reconocible.

los cánceres de la glándula tiroidea), mientras que su incidencia ha disminuido o se mantiene estable en las zonas geográficas con yodo suficiente en sus dietas.

MORFOLOGÍA

En el examen microscópico, la mayoría de los carcinomas foliculares están compuestos por células más bien uniformes que forman folículos pequeños, que recuerdan a la glándula tiroidea normal (fig. 19-15). En otros casos, la diferenciación folicular puede ser menos evidente. Igual que sucede con los adenomas foliculares, se pueden identificar variantes de células de Hürthle de carcinomas foliculares. Estos pueden ser **ampliamente invasivos**, e infiltrar el parénquima de la glándula tiroidea y los tejidos blandos extratiroideos, o **mínimamente invasivos**. Este último tipo corresponde a lesiones muy bien delimitadas, cuya distinción de los adenomas foliculares puede resultar imposible en el examen macroscópico. **Esta diferenciación requiere la obtención de muestras histológicas extensas de la interfase cápsula tumoral-glándula tiroidea para excluir la presencia de invasión capsular o vascular** (fig. 19-16). Como ya se ha comentado, las lesiones

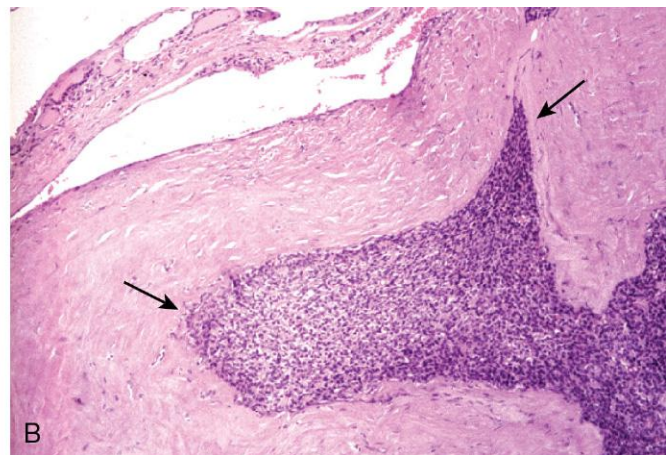
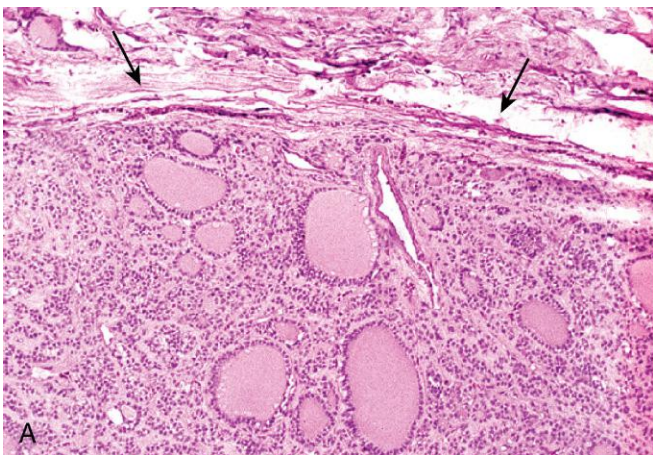


Figura 19-16 Invasión capsular en el carcinoma folicular. La evaluación de la integridad de la cápsula es crítica para diferenciar los adenomas foliculares de los carcinomas foliculares. **A.** En los adenomas, una cápsula fibrosa, generalmente delgada pero a veces muy prominente, rodea los folículos neoplásicos y no se observa invasión capsular (flechas); generalmente, en la parte externa de la cápsula, se identifica una compresión del parénquima tiroideo normal (arriba). **B.** Por el contrario, los carcinomas foliculares muestran invasión capsular (flechas), que puede ser mínima, como en este caso, o extensa, e infiltrar estructuras locales del cuello.

foliculares, en las que las características del núcleo son típicas de carcinomas papilares, deben ser consideradas como variantes foliculares de los cánceres papilares.

Características clínicas

Los carcinomas foliculares se manifiestan con mayor frecuencia como *nódulos tiroideos fríos* solitarios. En casos poco frecuentes, pueden ser hiperfuncionales. Esas neoplasias malignas tienden a metastatizar a través del torrente sanguíneo (*diseminación hematológica*) hacia los pulmones, el hueso y el hígado. Al contrario que los carcinomas papilares, las metástasis ganglionares regionales son poco frecuentes. Hasta la mitad de los pacientes con carcinomas ampliamente invasivos fallecen por su enfermedad antes de 10 años, mientras que menos del 10% de los sujetos con carcinomas foliculares mínimamente invasivos mueren por el tumor en ese mismo espacio de tiempo. Los carcinomas foliculares son tratados mediante escisión quirúrgica. Las metástasis bien diferenciadas pueden captar yodo radiactivo, que puede ser utilizado tanto para identificar las lesiones como para su ablación. Como las lesiones mejor diferenciadas pueden estimularse con TSH, los pacientes suelen recibir una pauta con hormona tiroidea después de la cirugía para suprimir la TSH endógena.

Carcinoma anaplásico

Los carcinomas anaplásicos son tumores indiferenciados del epitelio folicular de la glándula tiroidea, responsables de menos del 5% de los tumores de la glándula tiroidea. Son agresivos, con una tasa de mortalidad cercana al 100%. Los sujetos con carcinoma anaplásico son mayores que los que tienen otros tipos de cáncer de la glándula tiroidea, con una edad media de 65 años. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con carcinomas anaplásicos de la glándula tiroidea tienen antecedentes de carcinoma de la glándula tiroidea bien diferenciado y otra cuarta parte presentan un tumor simultáneo bien diferenciado en la muestra reseca.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas anaplásicos se manifiestan como masas voluminosas que, típicamente, crecen muy rápido, hasta superar la cápsula de la glándula tiroidea, hacia las estructuras adyacentes del cuello. En el examen microscópico, esas neoplasias malignas están compuestas por células intensamente anaplásicas que pueden adoptar cualquiera de los patrones histológicos, incluidas las pobladas por:

- Células gigantes pleomorfas grandes
- Células fusiformes con aspecto sarcomatoso
- Lesiones mixtas de células gigantes y fusiformes

En algunos tumores es posible identificar focos de diferenciación papilar o folicular, lo que indicaría su origen a partir de un carcinoma mejor diferenciado.

Características clínicas

Los carcinomas anaplásicos crecen de forma indiscriminada a pesar del tratamiento. Las metástasis a distancia son frecuentes, pero en la mayoría de los casos la muerte se produce en menos de 1 año como consecuencia del crecimiento local agresivo y el compromiso de estructuras vitales en el cuello.

Carcinoma medular

Los carcinomas medulares de la glándula tiroidea son neoplasias malignas neuroendocrinas derivadas de las células parafoliculares o de los linfocitos C de la glándula tiroidea. Igual que los linfocitos

C normales, los carcinomas medulares segregan calcitonina, cuya medición es importante a la hora de establecer el diagnóstico y evaluar el seguimiento postoperatorio de estos pacientes. En algunos casos, las células tumorales elaboran otras hormonas polipeptídicas, como somatostatina, serotonina y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Los carcinomas medulares aparecen *esporádicamente* en el 70% de los casos. El 30% restante son casos *familiares* que se presentan en el contexto de un síndrome MEN-2A o MEN-2B, o de un carcinoma medular de la glándula tiroidea familiar sin síndrome MEN asociado, como se comenta más adelante. Cabe destacar que las formas medulares, tanto las familiares como las esporádicas, muestran mutaciones *RET* activadoras. Los carcinomas medulares esporádicos y los casos familiares sin síndrome MEN asociado se presentan en adultos y la incidencia máxima se produce en la quinta y en la sexta década de la vida. Por el contrario, los casos asociados a MEN-2A o MEN-2B se han descrito en pacientes más jóvenes, incluso en niños.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas medulares pueden originarse como un nódulo solitario o manifestarse como lesiones múltiples que afectan a ambos lóbulos de la glándula tiroidea. La **multicentricidad** es particularmente frecuente en los casos familiares. Las lesiones más grandes a menudo contienen áreas de necrosis y hemorragia, y es posible que se extiendan a través de la cápsula hacia la glándula tiroidea. En el examen microscópico, los carcinomas medulares están compuestos por células poligonales o fusiformes que pueden formar nidos, trabéculas o incluso folículos. En muchos casos, los **depósitos de amiloide**, derivados de las moléculas de calcitonina alteradas, aparecen en el estroma adyacente (fig. 19-17) y son una característica distintiva. La calcitonina se identifica con facilidad dentro del citoplasma de las células tumorales y en el estroma amiloide con métodos de inmunohistoquímica. Con la microscopia electrónica se evidencia un número variable de gránulos intracitoplásmicos electrodenso rodeados por membrana (fig. 19-18). Una de las características peculiares de los carcinomas medulares familiares es la presencia de **hiperplasia multicéntrica de linfocitos C** en el parénquima tiroideo circundante, una característica que no suele estar identificarse en las lesiones esporádicas. Los focos de hiperplasia de linfocitos C parecen representar las lesiones precursoras de las que se originan los carcinomas medulares.

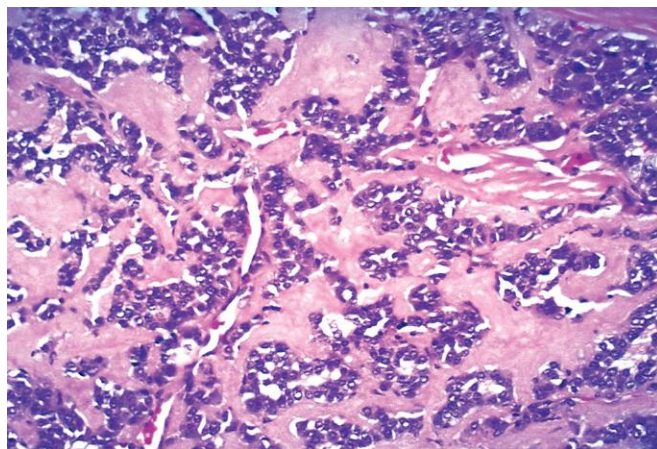


Figura 19-17 Carcinoma medular de la glándula tiroidea. Típicamente, estos tumores contienen amiloide, que aquí se visualiza como un material extracelular homogéneo, derivado de las moléculas de calcitonina secretadas por las células neoplásicas.

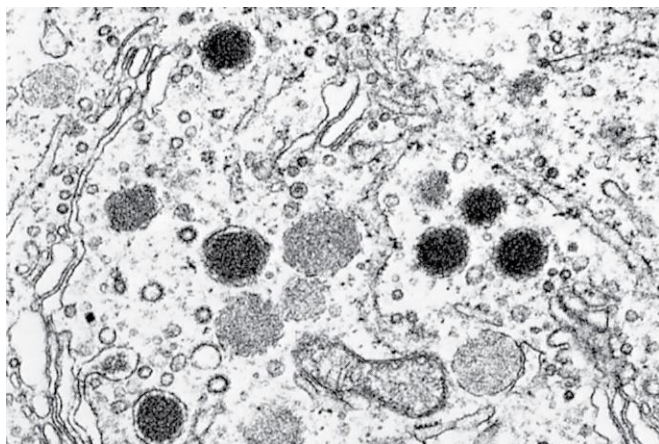


Figura 19-18 Microscopía electrónica de un carcinoma medular de la glándula tiroidea. Estas células contienen gránulos secretorios unidos a la membrana que son lugares de depósito de calcitonina u otros péptidos (aumento original $\times 30.000$).

Características clínicas

En los casos esporádicos, el carcinoma medular se manifiesta con mayor frecuencia como una masa en el cuello, a veces asociada a efectos de la compresión, como disfagia o ronquera. En algunos casos, las manifestaciones iniciales se deben a la secreción de una hormona peptídica (p. ej., diarrea causada por la secreción de VIP). El estudio de los familiares del paciente en busca de concentraciones elevadas de calcitonina o mutaciones *RET* permite la detección precoz de los tumores en los casos familiares. Como se comenta al final de este capítulo, a todos los miembros de las familias con MEN-2 portadores de mutaciones *RET* se les ofrece la posibilidad de someterse a una tiroidectomía profiláctica para prevenir el desarrollo de los carcinomas medulares. A menudo, el único signo histológico en la glándula tiroidea reseca de esos portadores asintomáticos es la presencia de hiperplasia de linfocitos C o *microcarcinomas medulares* pequeños (menores de 1 cm). En estudios recientes se ha demostrado que las mutaciones *RET* específicas se correlacionan con un comportamiento agresivo de los carcinomas medulares.

GLÁNDULAS PARATIROIDEAS

Las glándulas paratiroides proceden de las bolsas faríngeas en desarrollo, que también dan lugar al timo. Suelen estar en estrecha proximidad a los polos superior e inferior de cada lóbulo tiroideo, aunque es posible encontrarlas en cualquier localización a lo largo de la vía descendente de las bolsas faríngeas, incluidos la vaina carotídea, el timo y la parte anterior del mediastino. La mayor parte de la glándula está compuesta por *células principales*. Estas varían en la tinción con hematoxilina y eosina (H-E), desde un aspecto rosado claro a uno rosado oscuro, en función del contenido de glucógeno. Contienen gránulos secretorios de *hormona paratiroidea* (PTH). Las *células oxífilas* se encuentran a lo largo de la glándula paratiroidea normal, ya sea de forma aislada o en pequeños agregados. Son ligeramente mayores que las células principales, tienen un citoplasma acidófilo y están cargadas de mitocondrias. La actividad de las glándulas paratiroides es controlada por la concentración de calcio libre (ionizado) en el flujo sanguíneo, más que por hormonas tróficas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis. Normalmente, la disminución de la concentración de calcio libre estimula la síntesis y la secreción de PTH que, a su vez, provoca lo siguiente:

- Aumento de la reabsorción tubular renal de calcio
- Incremento de la excreción urinaria de fosfato, con lo que se reducen las concentraciones séricas de fosfato (ya que el fosfato se une al calcio ionizado)

RESUMEN

Neoplasias tiroideas

- La mayoría de las neoplasias tiroideas se presentan como nódulos tiroideos solitarios; únicamente el 1% de todos los nódulos tiroideos son neoplásicos.
- Los *adenomas foliculares* son las neoplasias benignas más frecuentes, mientras que los carcinomas papilares son la neoplasia maligna más habitual.
- En la *carcinogénesis tiroidea* están implicados múltiples patrones genéticos. Algunas de las anomalías genéticas que son exclusivas de los cánceres tiroideos son la fusión *PAX8-PPARG* (en el carcinoma folicular), los reordenamientos cromosómicos que implican el oncogén *RET* (carcinomas papilares) y las mutaciones de *RET* (carcinomas medulares).
- Los *adenomas* y *carcinomas foliculares* están compuestos por células epiteliales foliculares bien diferenciadas y se distinguen por la evidencia de invasión capsular y/o vascular en los últimos.
- Los *carcinomas papilares* se identifican por las características nucleares (núcleos en vidrio esmerilado, seudoinclusiones), incluso en ausencia de papilas. Los cuerpos de psamoma son una característica de los cánceres papilares; típicamente, estas neoplasias metastatizan por vía linfática, pero su pronóstico es excelente.
- Los *carcinomas anaplásicos* parecen originarse a partir de una desdiferenciación de neoplasias más diferenciadas. Son cánceres muy agresivos y uniformemente letales.
- Los *cánceres medulares* son neoplasias no epiteliales derivadas de los linfocitos C parafoliculares y pueden producirse de forma esporádica (70%) o ser familiares (30%). Las características de los casos familiares son la distribución multicéntrica y la hiperplasia de los linfocitos C. Los depósitos de amiloide son un hallazgo histológico característico.

- Aumento de la conversión de vitamina D a su forma dihidroxideactiva en los riñones, que, a su vez, aumenta la absorción digestiva de calcio
- Incremento de la actividad osteoclástica (es decir, reabsorción ósea con liberación de calcio ionizado), mediada indirectamente al promover la diferenciación de las células progenitoras osteoclásticas a osteoclastos maduros

El resultado neto de estas actividades es una elevación de la concentración de calcio libre, que inhibe la secreción ulterior de PTH. Entre las anomalías en las glándulas paratiroides están la hiperfunción y la hipofunción. Los tumores de las glándulas paratiroides, al contrario que otros tumores tiroideos, generalmente se hacen evidentes por la secreción excesiva de PTH más que por los efectos de masa.

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo se presenta en dos formas principales, *primario* y *secundario*, y, con menor frecuencia, como un hiperparatiroidismo *terciario*. La primera entidad representa una hiperproducción autónoma espontánea de PTH, mientras que las dos últimas típicamente se deben a un fenómeno secundario en individuos con insuficiencia renal crónica.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno endocrino frecuente y una causa importante de *hipercalcemia*. Se ha observado un incremento espectacular del número de casos detectados en la última mitad del siglo pasado, principalmente como consecuencia de la inclusión de las valoraciones de calcio sérico rutinarias en el estudio de varias afecciones clínicas que hacen que el paciente acuda al hospital. La frecuencia de aparición de las distintas lesiones paratiroides subyacentes en la hiperfunción es la siguiente:

- Adenoma: 85-95%
- Hiperplasia primaria (difusa o nodular): 5-10%
- Carcinoma de glándula paratiroidea: 1%

En más del 95% de los casos, el hiperparatiroidismo primario se debe a un adenoma paratiroideo esporádico o a una hiperplasia esporádica. Entre los defectos genéticos identificados en el *hiperparatiroidismo familiar primario* se encuentra el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples, específicamente MEN-1 y MEN-2A (v. más adelante). La *hipercalcemia hipocalciúrica familiar* es una causa poco frecuente de hiperparatiroidismo secundaria a mutaciones inactivadoras del gen del receptor detector de calcio en las células paratiroides, que determinan una secreción constitutiva de PTH.

PATOGENIA

Aunque los detalles de las alteraciones genéticas de los tumores paratiroides esporádicos quedan fuera del ámbito de esta descripción, estos tumores suelen asociarse a anomalías de dos genes específicos:

- **Inversiones del gen de la ciclina D1:** la ciclina D1 es un regulador positivo del ciclo celular. La **inversión cromosómica** del cromosoma 11 da lugar a la reubicación del gen de la *ciclina D1* (normalmente en el cromosoma 11q), que pasa a situarse adyacente a la región del extremo 5' del gen *PTH* (en el cromosoma 11p), lo que provoca la expresión anómala de la proteína ciclina D1 y un aumento de la proliferación. El 10-20% de los adenomas tienen este defecto genético clonal. Además, aproximadamente en el 40% de los adenomas de glándula paratiroidea se observa la sobreexpresión de la ciclina D1, lo que indica que existen distintos mecanismos de la inversión del gen *ciclina D1* que pueden provocar su sobreexpresión.
- **Mutaciones de MEN1:** aproximadamente el 20-30% de los tumores paratiroides no asociados a síndrome MEN-1 tienen mutaciones en ambas copias del gen *MEN1* (v. más adelante). El espectro de mutaciones de *MEN1* en los tumores esporádicos es prácticamente idéntico al observado en los adenomas paratiroides familiares.

MORFOLOGÍA

Entre los cambios morfológicos observados en el hiperparatiroidismo primario se encuentran los de las glándulas paratiroides así como los de otros órganos afectados por las altas concentraciones de calcio. En el 75-80% de los casos, una de las glándulas paratiroides contiene un **adenoma** solitario que, al igual que las glándulas paratiroides normales, se encuentra en estrecha proximidad a la glándula tiroidea o en una localización ectópica (p. ej., el mediastino). El adenoma paratiroideo típico es un nódulo blando y bien delimitado que está rodeado por una

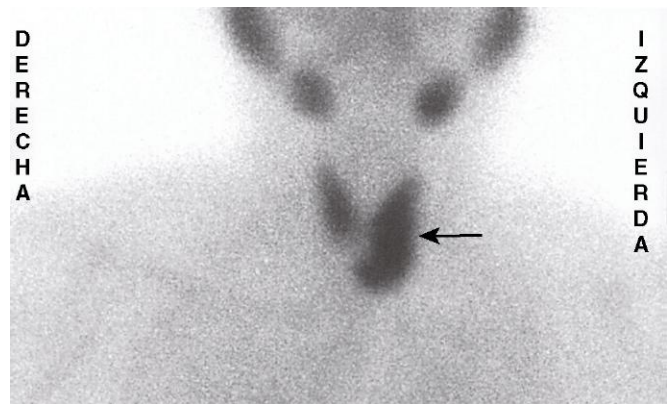


Figura 19-19 Gammagrafía con el radionúclido tecnecio 99 que demuestra un área de mayor captación, correspondiente a la glándula paratiroidea inferior izquierda (flecha). El paciente presentaba un adenoma paratiroideo. La gammagrafía preoperatoria es útil para localizar y distinguir los adenomas de la hiperplasia paratiroidea, en la que más de una glándula tiene una captación aumentada.

cápsula fina. **Por definición, los adenomas paratiroides se encuentran, casi de forma invariable, en una única glándula** (fig. 19-19), y las glándulas restantes son de tamaño normal o incluso algo disminuido como resultado de la retroalimentación inhibitoria por las elevadas concentraciones de calcio sérico. La mayoría de los adenomas tiroideos pesan entre 0,5 y 5 g. Microscópicamente, los adenomas paratiroides se componen predominantemente de células principales (fig. 19-20). En la mayoría de los casos, también están presentes algunos nidos de células oxífilas. Con frecuencia es visible una banda de tejido paratiroideo comprimido no neoplásico, generalmente separado por una cápsula fibrosa, en el borde del adenoma. Esto constituye un útil mecanismo de control interno, dado que las células principales del adenoma son mayores y muestran un tamaño nuclear mayor que las normales. No es infrecuente encontrar núcleos atípicos y pleomorfos dentro de los adenomas (la denominada **atipia endocrina**), si bien esto no debe ser considerado un criterio de malignidad. Las figuras de mitosis son infrecuentes. Contrariamente al parénquima paratiroideo normal, el tejido adiposo destaca poco dentro del adenoma.

Normalmente, la hiperplasia paratiroidea es un proceso multiglandular. Sin embargo, en algunos casos, el aumento de tamaño puede ser solo aparente en una o dos de las glándulas, lo que complica la diferenciación entre hiperplasia y adenoma. El peso combinado de todas las glándulas puede superar 1 g, pero generalmente es menor. Microscópicamente, el patrón que se observa con más frecuencia es una hiperplasia de las células principales, que afecta a las glándulas de una manera difusa y multinodular. Menos habitualmente, las células constitutivas contienen abundante citoplasma claro, debido a la acumulación de glucógeno —situación denominada «hiperplasia de células claras»—. Como en el caso de los adenomas, la grasa del estroma es muy poco evidente dentro de los focos de hiperplasia.

Los **carcinomas de glándula paratiroidea** pueden ser lesiones circunscritas que son difíciles de distinguir de los adenomas o neoplasias malignas claramente invasivas. Esos tumores determinan el aumento de tamaño de una glándula paratiroidea y corresponden a masas de color blanquecino-grisáceo irregulares, que, a veces, pesan más de 10 g. Normalmente, las células son uniformes y son similares a las de las glándulas

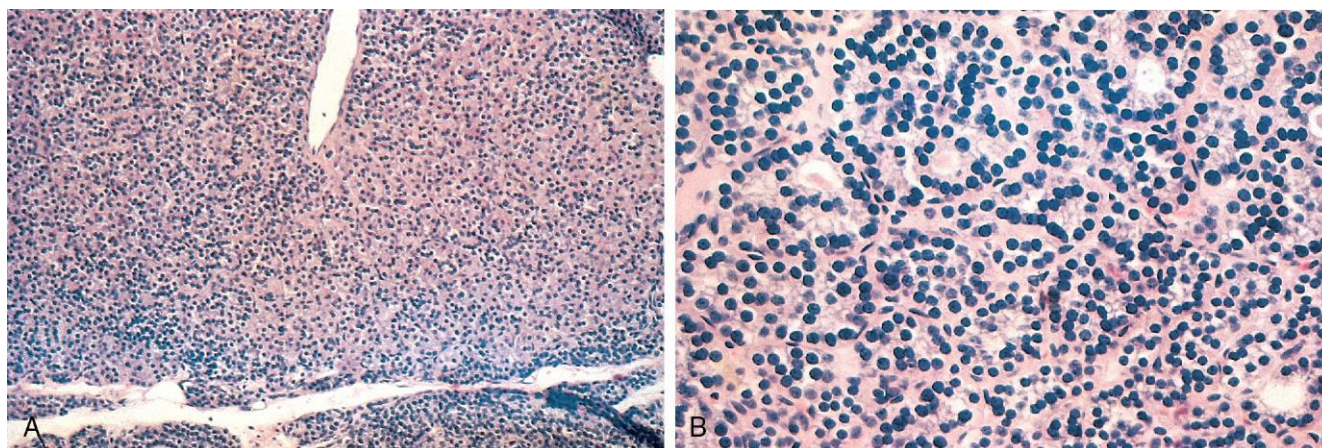


Figura 19-20 Adenoma de células principales paratiroides. **A.** En esta imagen de bajo aumento se observa un adenoma solitario, claramente delimitado, de la glándula residual que hay debajo. **B.** Detalle a gran aumento que muestra una ligera variación del tamaño del núcleo y la tendencia a formar folículos, sin presencia de anaplasia.

paratiroides normales. Se organizan en patrones nodulares o trabeculares con una cápsula densa fibrosa que rodea la masa. En general, se acepta que **el diagnóstico de carcinoma basado en los aspectos citológicos no es fiable, y la invasión de los tejidos circundantes y la presencia de metástasis son los únicos criterios definitivos**. En un tercio de los casos se produce la recidiva local, y en otro tercio, la diseminación a distancia.

Entre los **cambios morfológicos en otros órganos** cabe destacar los producidos en el esqueleto y en los riñones. Entre los **cambios esqueléticos** se encuentran la prominencia de los osteoclastos, que, a su vez, erosionan la matriz ósea y movilizan las sales de calcio, sobre todo en las metáfisis de los huesos tubulares largos. La reabsorción ósea se acompaña de actividad osteoblástica y formación de nuevas trabéculas óseas. En los casos más graves, la cortical se encuentra muy adelgazada, y la médula contiene un incremento de tejido fibroso acompañado por focos de hemorragia y formación de quistes (**osteítis fibrosa quística**) (v. capítulo 20). Ocasionalmente, los agregados de osteoclastos, las células gigantes reactivas y los restos hemorrágicos forman masas que pueden confundirse con neoplasias (**tumores pardos** del hiperparatiroidismo). La hipercalcemia inducida por la PTH favorece la formación de cálculos en las vías urinarias (nefrolitiasis), así como la calcificación del intersticio y de los túbulos renales (nefrocalcinosis). La calcificación metastásica secundaria y la hipercalcemia también pueden observarse en otras localizaciones, incluidos el estómago, los pulmones, el miocardio y los vasos sanguíneos.

Características clínicas

Normalmente, el hiperparatiroidismo primario es una enfermedad de adultos y es mucho más frecuente en las mujeres que en los hombres (proporción entre sexos prácticamente de 4:1). *La manifestación más frecuente del hiperparatiroidismo primario es un incremento de las concentraciones de calcio ionizado sérico*. De hecho, el hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de una *hipercalcemia clínicamente silente*. Cabe destacar que otras afecciones también pueden producir hipercalcemia (tabla 19-4). La causa más frecuente de una hipercalcemia clínicamente evidente en adultos es un síndrome paraneoplásico asociado a un *proceso maligno* y metástasis óseas (v. capítulo 5). El pronóstico de los pacientes con hipercalcemia asociada a un proceso maligno es malo, porque a menudo se presenta en personas con cánceres

Tabla 19-4 Causas de hipercalcemia

Concentración de PTH aumentada	Concentración de PTH disminuida
Hiperparatiroidismo	Hipercalcemia por neoplasia
Primario (adenoma > hiperplasia)*	Metástasis osteolíticas
Secundario†	Relacionada con PTH-rP
Terciario†	Toxicidad por vitamina D
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Inmovilización
	Fármacos (diuréticos tiazídicos)
	Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis)

PTH, hormona paratiroidea; PTH-rP, proteína relacionada con PTH.

*El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia global. Las neoplasias son la causa más habitual de hipercalcemia sintomática. El hiperparatiroidismo primario y las neoplasias son responsables de casi el 90% de los casos de hipercalcemia.

†Los hiperparatiroidismos secundario y terciario se presentan con mayor frecuencia asociados a una insuficiencia renal progresiva.

avanzados. En aquellas con hipercalcemia causada por la hiperfunción de la glándula paratiroidea, las concentraciones de PTH sérica están inadecuadamente elevadas, mientras que son bajas o indetectables en los casos de hipercalcemia causada por enfermedades no paratiroides, incluido un proceso maligno. Otras alteraciones analíticas referidas al exceso de PTH son la hipofosfatemia y un incremento en la excreción urinaria de calcio y fosfato.

Tradicionalmente, el hiperparatiroidismo primario se ha asociado a una constelación de síntomas, como «dolores óseos, cálculos renales, molestias abdominales y alteraciones psíquicas». El dolor, secundario a las fracturas de huesos debilitados por la osteoporosis o la osteítis fibrosa quística y la formación de cálculos renales, con uropatía obstructiva, suele ser una de las manifestaciones más llamativas del hiperparatiroidismo primario. Dado que, habitualmente, las concentraciones séricas de calcio se determinan en pacientes que se someten a análisis de sangre por diversas situaciones, el hiperparatiroidismo clínicamente silente se detecta precozmente. Por tanto, muchas de las manifestaciones clínicas clásicas, sobre todo las referidas a los huesos y a la enfermedad renal, se observan con mucha menos frecuencia. Otros signos y síntomas que pueden hacer sospechar un hiperparatiroidismo son los siguientes:

- *Trastornos digestivos*, como estreñimiento, náuseas, úlceras pépticas, pancreatitis y cálculos biliares

- *Alteraciones del sistema nervioso central*, como depresión, obnubilación y convulsiones
- *Anomalías neuromusculares*, como debilidad e hipotonía
- *Poliuria y polidipsia secundaria*

Aunque algunas de estas alteraciones, como la poliuria y la debilidad muscular, se relacionan claramente con la hipercalcemia, se desconoce la patogenia de muchas de las otras manifestaciones.

Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo secundario está provocado por cualquier enfermedad asociada a una disminución crónica de las concentraciones séricas de calcio, dado que las concentraciones bajas de calcio provocan una hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroides. *La insuficiencia renal es, con mucho, la causa más frecuente de hiperparatiroidismo secundario.* Los mecanismos por los cuales la insuficiencia renal crónica induce un hiperparatiroidismo secundario son complejos y no se comprenden completamente. La insuficiencia renal crónica se asocia a una reducción de la excreción de fosfato, que, a su vez, provoca hiperfosfatemia. Las concentraciones séricas elevadas de fosfato disminuyen directamente las de calcio y, por tanto, estimulan la actividad de la glándula paratiroidea. Además, la pérdida renal de sustancias hace que la disponibilidad de α_1 -hidroxilasa necesaria para la síntesis de la forma activa de vitamina D sea menor, lo que, a su vez, reduce la absorción intestinal de calcio (v. capítulo 7).

MORFOLOGÍA

Las glándulas paratiroides son hiperplásicas en el hiperparatiroidismo secundario. Al igual que en la hiperplasia primaria, el grado de agrandamiento glandular no es necesariamente simétrico. Microscópicamente, en el interior de las glándulas hiperplásicas se observa un aumento del número de células principales o células con citoplasma más abundante y claro (**células claras**), con una distribución difusa o multinodular. La cantidad de adipocitos se encuentra disminuida. Los **cambios óseos** son similares a los observados en el hiperparatiroidismo primario y también pueden estar presentes. Puede identificarse **calcificación metastásica** en diversos tejidos.

Características clínicas

Generalmente, las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo secundario se encuentran dominadas por aquellas relacionadas con la insuficiencia renal crónica. Las anomalías óseas (*osteodistrofia renal*) y otros cambios asociados a un exceso de PTH son, por lo general, menos graves que los observados en el hiperparatiroidismo primario. La concentración sérica de calcio está casi dentro del rango de normalidad, debido a un incremento compensador de la concentración de PTH, que mantiene las cifras de calcio sérico. La calcificación metastásica de los vasos sanguíneos (secundaria a la hiperfosfatemia) puede, en ocasiones, producir un importante daño isquémico en la piel u otros órganos — un proceso denominado *calcifilaxia*—. En una minoría de pacientes, la actividad paratiroidea puede volverse autónoma y excesiva, con la consecuente hipercalcemia — un proceso a veces denominado *hiperparatiroidismo terciario*—. En ocasiones, es necesario realizar una paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo en estos pacientes.

RESUMEN

Hiperparatiroidismo

- El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia asintomática.
- En la mayoría de los casos, el hiperparatiroidismo primario está producido por un adenoma paratiroideo esporádico y, con menor frecuencia, por una hiperplasia paratiroidea.
- Los adenomas paratiroides son solitarios, mientras que la hiperplasia es un proceso típicamente multiglandular.
- Entre las manifestaciones esqueléticas del hiperparatiroidismo se encuentran la reabsorción ósea, la *osteítis fibrosa quística* y los *tumores pardos*. Entre los cambios renales está la nefrolitiasis (cálculos y nefrocalcinosis).
- Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo pueden resumirse como «dolores óseos, cálculos renales, molestias abdominales y alteraciones psíquicas».
- El hiperparatiroidismo secundario está provocado con mayor frecuencia por insuficiencia renal, y las glándulas paratiroides son hiperplásicas.
- Las neoplasias son la causa más importante de hipercalcemia sintomática secundaria a metástasis osteolíticas o a liberación de proteína relacionada con la PTH por tumores no paratiroides.

HIPOPARATIROIDISMO

El hipoparatiroidismo es mucho menos frecuente que el hiperparatiroidismo. Sus principales causas son las siguientes:

- *Hipoparatiroidismo inducido por cirugía*: la causa más frecuente es la extirpación no intencionada de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía u otras disecciones quirúrgicas del cuello.
- *Ausencia congénita*: se presenta junto a la aplasia tímica (síndrome de Di George) y a defectos cardíacos, secundaria a delecciones del cromosoma 22q11.2 (v. capítulo 6).
- *Hipoparatiroidismo autoinmunitario*: se trata de un síndrome hereditario de insuficiencias poliglandulares que aparece como consecuencia de la presencia de autoanticuerpos frente a varios órganos endocrinos (glándulas paratiroides, tiroidea y suprarrenales, y páncreas). A veces, se encuentran infecciones micóticas crónicas que afectan a la piel y a las mucosas (candidiasis mucocutánea) en las personas afectadas. Esta afección se debe a mutaciones en el gen *regulador autoinmune (AIRE)*, que se describe con mayor detalle más adelante, en el contexto de la suprarrenalitis autoinmunitaria. Como consecuencia del fracaso de la autotolerancia, algunos de esos pacientes elaboran autoanticuerpos frente a su propia interleucina IL-17, lo que causa un aumento de la susceptibilidad a presentar infecciones por *Candida* (en las que la respuesta T_H17 desempeña una importante función protectora).

Las principales manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo se deben a hipocalcemia y entre ellas se encuentran *irritabilidad neuromuscular aumentada* (*parestesias, espasmos musculares, muecas faciales y espasmos carpopedales o tetania*), *arritmias cardíacas* y, a veces, *aumento de la presión intracraneal y convulsiones*. Generalmente, los cambios morfológicos no son apreciables, pero pueden incluir cataratas, calcificación de los ganglios basales cerebrales y anomalías dentales.

PÁNCREAS ENDOCRINO

El páncreas endocrino está compuesto por alrededor de un millón de grupos microscópicos de células, los islotes de Langerhans, que contienen cuatro tipos celulares principales —células β , α , δ y PP (polipéptido pancreático)—. Las células pueden diferenciarse morfológicamente por sus propiedades de tinción, por la ultraestructura de sus gránulos y por su contenido hormonal. Las células β producen insulina, que es la hormona anabólica conocida más potente, con múltiples efectos sintéticos y promotores del crecimiento; las células α secretan glucagón, lo que induce hiperglucemia por su actividad glucogenolítica en el hígado; las células δ contienen somatostatina, que suprime la liberación tanto de la insulina como del glucagón; y las células PP contienen un polipéptido pancreático especial (VIP) que ejerce diversos efectos digestivos, como la estimulación de la secreción gástrica y de enzimas intestinales, y la inhibición de la motilidad intestinal. La enfermedad más importante del páncreas endocrino es la diabetes mellitus, causada por una producción o acción deficiente de la insulina.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus, más que una enfermedad aislada, es un conjunto de trastornos metabólicos que comparten la característica subyacente común de la hiperglucemia. Esta, en la diabetes, se debe a los defectos en la secreción de insulina, a la acción de la insulina o, más frecuentemente, a ambas. La hiperglucemia crónica y la desregulación metabólica de la diabetes mellitus pueden asociarse a un daño secundario de múltiples órganos, especialmente de los riñones, de los ojos, de nervios y de vasos sanguíneos. De acuerdo con la American Diabetes Association, en EE. UU., la diabetes afecta a más de 20 millones de niños y adultos, o al 7% de la población. De ellos, casi un tercio no tienen conocimiento de su hiperglucemia. Cada año se diagnostican aproximadamente 1,5 millones de casos nuevos de diabetes en ese país, y esta enfermedad es la principal causa de nefropatía terminal, de ceguera de inicio en el adulto y de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores. En EE. UU., 54 millones de adultos, una cifra sorprendente, tienen prediabetes; este proceso se define como la elevación de la glucemia que no cumple los criterios aceptados de un diagnóstico certero de diabetes (descrita a continuación). Las personas con prediabetes tienen un riesgo elevado de desarrollar diabetes franca.

Diagnóstico

Normalmente, las concentraciones sanguíneas de glucosa se mantienen en un rango muy estrecho, generalmente entre 70 y 120 mg/dl. El diagnóstico de la diabetes se establece por una elevación de la concentración de glucosa sanguínea con uno de los tres criterios siguientes:

1. Una concentración de glucosa sanguínea aleatoria de 200 mg/dl o superior con signos y síntomas clásicos (descritos más adelante)
2. Una concentración de glucosa en ayuno de 126 mg/dl o superior en más de una ocasión
3. Una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) anómala en la que la concentración de glucosa es de 200 mg/dl o superior 2 h después de una sobrecarga estándar de hidratos de carbono (75 g de glucosa).

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono se producen de forma escalonada. Se considera que los individuos con unas concentraciones séricas de glucosa en ayuno inferiores a 110 mg/dl, o menores a 140 mg/dl tras el PTOG, son euglucémicos. Sin embargo, se considera que los pacientes con una glucosa sérica en ayuno superior a 110, pero menor de 126 mg/dl o unos valores de PTOG superiores a 140 pero inferiores a 200 mg/dl, tienen una *tolerancia alterada a la glucosa*, también denominada *prediabetes*. Los sujetos con una tolerancia alterada a la glucosa tienen un importante riesgo de evolucionar con el tiempo a una diabetes franca, y el 5-10% evolucionan a una diabetes mellitus completa al cabo de 1 año. Además, aquellos con una prueba de tolerancia a la glucosa alterada tienen *riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular*, debido al metabolismo anómalo de los hidratos de carbono y a la coexistencia de otros factores de riesgo (v. capítulo 9).

Clasificación

Aunque todas las formas de diabetes mellitus comparten la hiperglucemia como característica común, las causas subyacentes son amplias. La inmensa mayoría de los casos de diabetes entran dentro de dos amplios grupos:

- *Diabetes de tipo 1 (DT1)*, que se caracteriza por una deficiencia absoluta en la secreción de insulina provocada por una destrucción de las células β pancreáticas, generalmente debido a un ataque autoinmunitario. La diabetes de tipo 1 es responsable de, aproximadamente, el 10% de todos los casos.
- *La diabetes de tipo 2 (DT2)* está provocada por una combinación de una resistencia periférica a la acción de la insulina y una respuesta compensadora inadecuada de secreción de insulina por las células β pancreáticas (*deficiencia relativa de insulina*). Aproximadamente el 80-90% de los pacientes tienen una diabetes de tipo 2.

El resto de las causas de diabetes corresponden a causas monogénicas y secundarias (tabla 19-5). Debe resaltarse que, aunque los principales tipos de diabetes tienen mecanismos patógenos diferentes, las complicaciones a largo plazo en los riñones, los ojos, nervios y vasos sanguíneos son las mismas y representan las principales causas de morbilidad y muerte.

Fisiología normal de la insulina y homeostasis de la glucosa

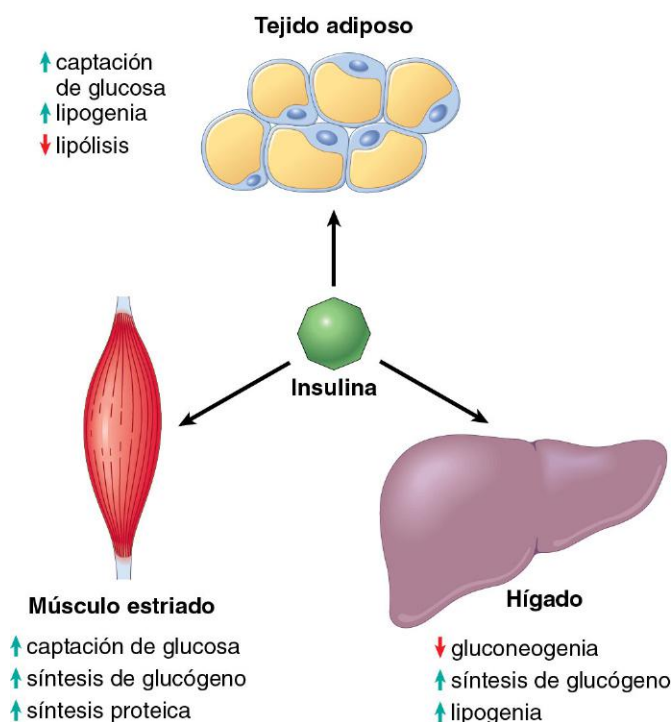
Antes de describir la patogenia de los dos principales tipos de diabetes, se revisan brevemente la fisiología normal de la insulina y el metabolismo de la glucosa. La homeostasis normal de la glucosa está estrechamente regulada por tres procesos interrelacionados: 1) producción de glucosa en el hígado; 2) captación de glucosa y utilización de la misma por tejidos periféricos, principalmente por el músculo esquelético, y 3) acciones de la insulina y de hormonas contrarreguladoras (p. ej., glucagón).

La principal función metabólica de la insulina es aumentar la velocidad de transporte de glucosa hacia el interior de ciertas células del cuerpo (fig. 19-21). Estas son las células musculares estriadas (incluidas las miocárdicas) y, en menor grado, los adipocitos, que representan, en conjunto, casi dos tercios del peso corporal total. La captación de glucosa en otros tejidos periféricos, más notablemente el cerebro, es dependiente de la insulina. En las

Tabla 19-5 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

1. Diabetes de tipo 1
Destrucción de células β , produce una deficiencia absoluta de insulina
2. Diabetes de tipo 2
Combinación de resistencia a la insulina y disfunción de las células β
3. Defectos genéticos de la función de las células β
Diabetes juvenil iniciada en la edad adulta (MODY), causada por mutaciones de:
Gen del factor 4 α nuclear de los hepatocitos (HNF4A): MODY1
Gen de glucocinasa (GCK): MODY2
Gen del 1 α nuclear de los hepatocitos (HNF1A): MODY3
Gen 1 homeótico de páncreas y duodeno (PDX1): MODY4
Gen del 1 β del núcleo de los hepatocitos (HNF1B): MODY5
Gen del factor 1 de diferenciación neurógena (NEUROD1): MODY6
Diabetes de herencia materna y sordera (MIDD) debido a mutaciones del ADN mitocondrial (3243A→G)
Defectos de la conversión de proinsulina
Mutaciones del gen de insulina
4. Defectos genéticos en la acción de la insulina
Mutaciones del receptor de la insulina
5. Defectos pancreáticos exocrinos
Pancreatitis crónica
Pancreatectomía
Neoplasia
Fibrosis quística
Hemocromatosis
Pancreatopatía fibrocalcúlosa
6. Endocrinopatías
Exceso de hormona de crecimiento (acromegalia)
Síndrome de Cushing
Hipertiroidismo
Feocromocitoma
Glucagonoma
7. Infecciones
Citomegalovirus
Virus coxsackie B
Rubéola congénita
8. Fármacos
Glucocorticoides
Hormonas tiroideas
Agonistas β -adrenérgicos
9. Síndromes genéticos asociados a diabetes
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
10. Diabetes mellitus gestacional
Diabetes asociada al embarazo

Modificado de la American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31 (Suppl 1):S55–S60, 2008.

**Figura 19-21** Acciones metabólicas de la insulina sobre el músculo estriado, el tejido adiposo y el hígado.

células musculares, la glucosa se almacena en forma de glucógeno u oxidada para generar trifosfato de adenosina (ATP). En el tejido adiposo, la glucosa se almacena, principalmente, como un lípido. Aparte de promover la síntesis de lípidos (lipogénesis), la insulina también inhibe la degradación de lípidos (lipólisis) en los adipocitos. De forma similar, la insulina promueve la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas, a la vez que inhibe la degradación proteica. Por tanto, los efectos metabólicos de la insulina pueden resumirse como anabólicos, con incremento de la síntesis y disminución de la degradación de glucógeno, lípidos y proteínas. Además de estos efectos metabólicos, la insulina tiene diversas funciones *mitógenas*, incluidas la iniciación de la síntesis de ADN de ciertas células, y la estimulación de su crecimiento y diferenciación.

La insulina reduce la producción de glucosa en el hígado. La insulina y el glucagón tienen efectos reguladores opuestos en la homeostasis de la glucosa. Durante situaciones de ayuno, las concentraciones bajas de insulina y altas de glucagón facilitan la gluconeogénesis y la glucogenólisis (degradación del glucógeno) hepáticas, a la vez que disminuye la síntesis de glucógeno, lo que previene la hipoglucemia. Por tanto, durante el ayuno, la concentración de glucosa plasmática está, principalmente, determinada por el aporte de glucosa hepática. Después de la ingesta, la concentración de insulina aumenta y la de glucagón disminuye en respuesta a una amplia sobrecarga de glucosa. El estímulo más importante que desencadena la liberación de insulina es la propia glucosa, que inicia la síntesis de insulina en las células β pancreáticas. En los tejidos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo), la insulina secretada se une a su receptor, con lo que se desencadenan una serie de respuestas intracelulares que promueven la captación de glucosa y la utilización de la glucosa posprandial, y de esta forma se mantiene la homeostasis de la glucosa. Las anomalías en diversos puntos a lo largo de esta compleja cascada de señalización, desde la síntesis hasta la liberación de insulina por las células β , hasta las interacciones con el receptor de insulina en los tejidos periféricos, pueden provocar un fenotipo diabético.

PATOGENIA

Diabetes mellitus de tipo I

La diabetes de tipo I es una enfermedad autoinmunitaria en la que la destrucción de los islotes se debe, principalmente, a células inmunitarias efectoras que reaccionan frente a antígenos endógenos de las células β . La diabetes de tipo I se desarrolla, sobre todo, en la infancia, se manifiesta en la pubertad y evoluciona con la edad. La mayoría de los pacientes que la padecen depende de la insulina exógena para su supervivencia. Sin la insulina, se desarrollan varias complicaciones metabólicas, como cetoacidosis y coma.

Aunque el inicio clínico de la diabetes de tipo I es brusco, esta entidad es consecuencia de un ataque autoinmunitario crónico frente a las células β , que suele comenzar muchos años antes de que la enfermedad sea evidente (fig. 19-22). Las manifestaciones clásicas de la enfermedad (hiperglucemia y cetosis) aparecen más tarde, cuando ya se han destruido más del 90% de las células β .

La anomalía inmunitaria fundamental de la diabetes de tipo I es el fracaso de la autotolerancia de los linfocitos T. Este fracaso de la tolerancia puede ser consecuencia de alguna combinación de la delección clonal defectuosa de los linfocitos T autorreactivos en el timo, así como de otros defectos en las funciones de los linfocitos T reguladores o de la resistencia de los linfocitos T efectoras a la supresión por las células reguladoras. En consecuencia, los linfocitos T autorreactivos no solo sobreviven, sino que están abocados a responder a los autoantígenos. No es sorprendente que se detecten **autoanticuerpos** frente a varios antígenos de células β , incluidas la insulina y la enzima de las células β descarboxilasa del ácido glutámico, en la sangre del 70-80% de los pacientes. En los casos poco frecuentes en los que ha sido posible estudiar las lesiones del páncreas al inicio de la enfermedad, se ha observado que los islotes presentan necrosis de células β e infiltrado linfocítico (lo que se conoce como insulinitis).

Al igual que en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la patogenia de la diabetes de tipo I implica la interrelación entre la susceptibilidad genética y los factores medioambientales.

Los estudios de asociación pangenómicos (v. capítulo 6) han identificado más de 20 lugares de susceptibilidad para la diabetes de tipo I. De ellos, **el principal lugar de susceptibilidad para la diabetes de tipo I reside en la región cromosómica que codifica las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de clase II en 6p21 (HLA-D).** El 90-95% de los pacientes caucásicos con diabetes de tipo I tienen HLA-DR3 o DR4, o ambos, frente al 40% de los sujetos normales. Además, el 40-50% de los afectados son heterocigotos DR3/DR4, frente al 5% de los sujetos normales. Cabe destacar que, a pesar del elevado riesgo relativo de las personas que tienen determinados alelos de clase II, la mayoría de las que heredan esos alelos no desarrollan diabetes. Varios genes que no pertenecen al grupo HLA también confieren la susceptibilidad a presentar diabetes de tipo I, incluidos los polimorfismos dentro del gen que codifica la insulina y también en CTLA4 y PTPN22. El CTLA-4 es un receptor inhibidor de los linfocitos T y la PTPN-22 es una proteína tirosina fosfatasa, y parece que ambos inhiben las respuestas de los linfocitos T, de manera que los polimorfismos que interfieren en su actividad funcional parecen establecer el estadio de la activación excesiva de los linfocitos T. Los polimorfismos del gen de insulina pueden reducir la expresión de esta proteína en el timo, reduciendo con ello la eliminación de los linfocitos T reactivos con esta proteína propia (v. capítulo 4). Otros datos indican que los **factores medioambientales**, especialmente las infecciones, pueden estar implicados en la diabetes de tipo I. Se ha propuesto que algunos virus (parotiditis, rubéola y coxsackie B, en particular) pueden ser un factor desencadenante, quizá porque algunos antígenos víricos son antigénicamente similares a los antígenos de las células β (**mimetismo molecular**) y terminan dañando los islotes adyacentes. Sin embargo, esta idea aún no se ha demostrado de forma concluyente.

Diabetes mellitus de tipo 2

La diabetes de tipo 2 es una enfermedad multifactorial prototípica compleja. Los factores medioambientales, como un estilo de vida sedentario y los hábitos alimentarios, tienen inequívocamente influencia, como se describe en el siguiente apartado sobre la asociación con la obesidad. Los factores genéticos también participan en la patogenia, como se demuestra por la tasa de concordancia de la enfermedad del 35 al 60% en los gemelos monocigóticos, en comparación con casi la mitad de los dicigóticos. Tal concordancia es incluso mayor que en la diabetes de tipo I, lo que indicaría que el componente genético de la diabetes de tipo 2 es aún mayor. **En los estudios de asociación pangenómicos a gran escala más recientes se han obtenido nuevos datos sobre la base genética de esta enfermedad, al identificarse más de una docena de lugares de susceptibilidad denominados genes «diabetógenos».** Sin embargo, y a diferencia de la diabetes de tipo I, esta enfermedad no está relacionada con genes implicados en la tolerancia y la regulación inmunitarias (p. ej., HLA, CTLA4) y no hay datos que indiquen su base autoinmunitaria. Los dos defectos metabólicos característicos de la diabetes de tipo 2 son: 1) una menor capacidad de responder a la insulina de los tejidos periféricos (resistencia a la insulina), y 2) disfunción de las células β , que se manifiesta por la secreción inadecuada de insulina ante la resistencia a la misma y la hiperglucemia (fig. 19-23). La resistencia a la insulina antecede al desarrollo de la hiperglucemia y suele producirse junto a la hiperfunción compensadora de las células β y a hiperinsulinemia en los estadios iniciales de la evolución de la diabetes.

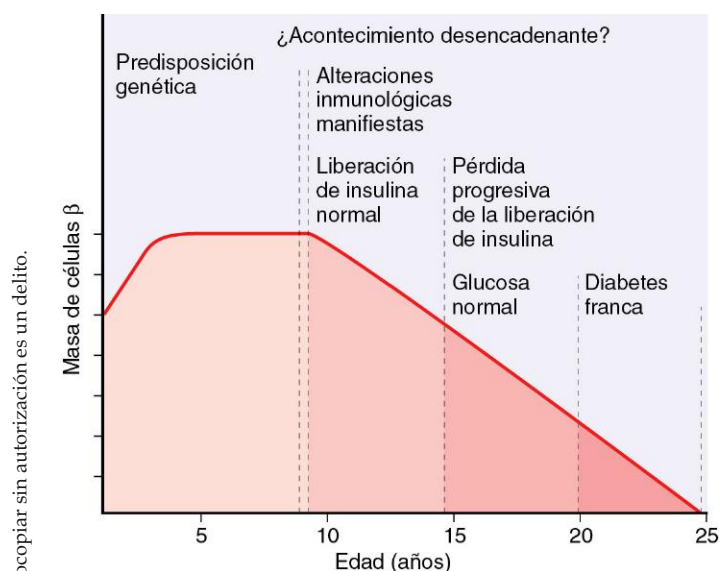


Figura 19-22 Estadios en el desarrollo de la diabetes de tipo I. Los estadios se enumeran de izquierda a derecha; la masa hipotética de células β se calcula en función de la edad.

(Tomado de Eisenbarth GE: Type I diabetes—a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314:1360, 1986.)

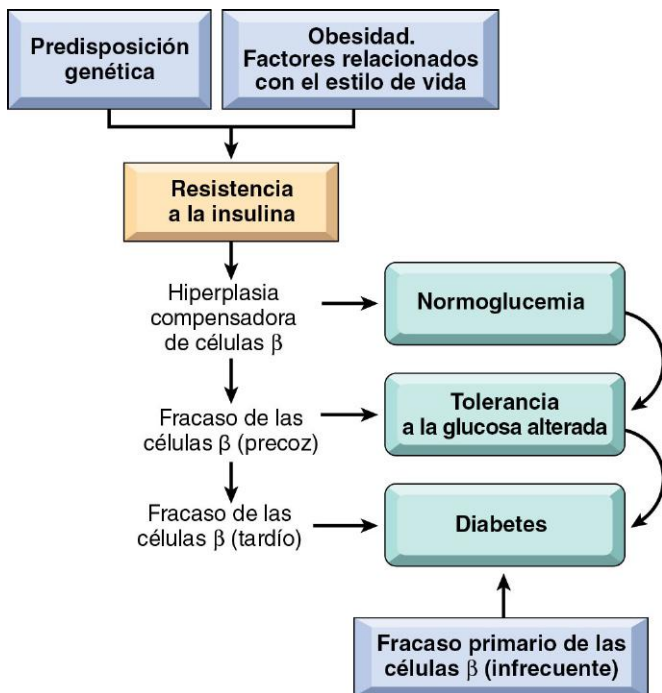


Figura 19-23 Patogenia de la diabetes mellitus de tipo 2. La predisposición genética y las influencias medioambientales convergen para producir resistencia a la insulina. La hiperplasia compensadora de células β puede mantener la normoglucemia, pero, finalmente, se produce la disfunción secretora de las células β , lo que provoca una tolerancia alterada a la glucosa y, posteriormente, la diabetes franca. En raras ocasiones, el fracaso primario de las células β puede producir directamente diabetes de tipo 2 sin un estado de resistencia a la insulina.

Resistencia a la insulina

La *resistencia a la insulina* se define como el fracaso de los tejidos diana de responder con normalidad a la insulina, con el consecuente descenso de la captación de glucosa en el músculo y de la glucólisis, así como con la consiguiente oxidación de ácidos grasos en el hígado, con incapacidad para suprimir la gluconeogenia hepática. Se han descrito varios defectos funcionales en la vía de señalización de la insulina en estados de resistencia a la misma (p. ej., una menor activación dependiente de la fosforilación del receptor de insulina y los componentes distales de esta vía), que atenúan la transducción de la señal. *Son pocos los factores que tienen una influencia tan importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina como la obesidad.*

Obesidad y resistencia a la insulina

La asociación de obesidad con la diabetes de tipo 2 se ha admitido durante décadas, y la obesidad visceral es habitual en la mayoría de los afectados. La resistencia a la insulina está presente incluso en la obesidad simple que no se acompaña de hiperglucemia, lo que indicaría que existe una anomalía fundamental de la señalización de insulina en estados de exceso de grasa. De hecho, el término *síndrome metabólico* se ha aplicado a un conjunto de signos y síntomas dominados por la obesidad visceral, acompañados por resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y factores de riesgo cardiovasculares, como hipertensión y anomalías en los perfiles lipídicos (v. capítulo 7). Si no se pierde peso y no se modifica el estilo de vida, las personas con síndrome metabólico tienen un riesgo significativo de desarrollar una diabetes de tipo 2 franca, lo que subraya la importancia de la obesidad en la patogenia de esta enfermedad. El riesgo de diabetes aumenta conforme lo hace el índice de masa corporal (una medición del contenido de grasa

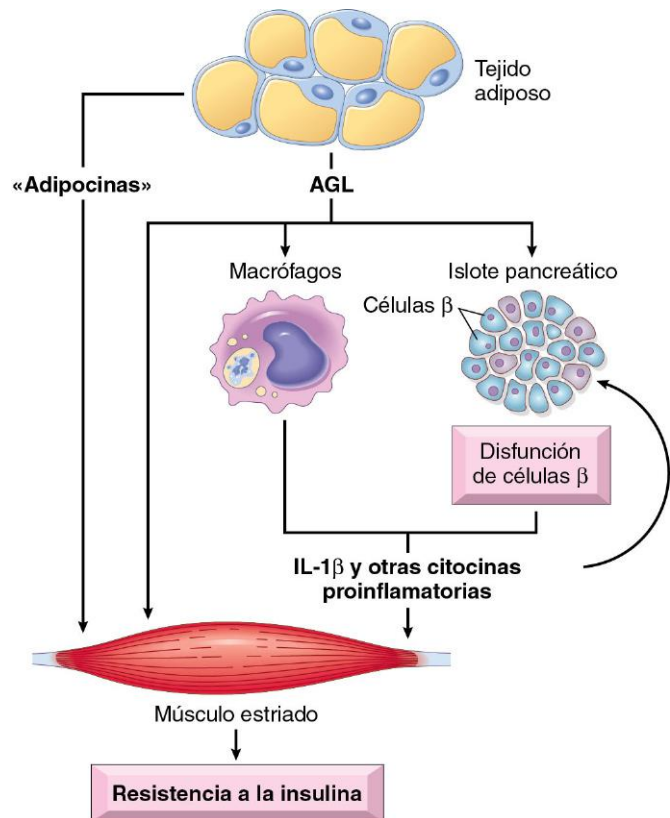


Figura 19-24 Mecanismos de la disfunción de las células β y resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2. Los ácidos grasos libres provocan directamente la disfunción de las células β e inducen la resistencia a la insulina en los tejidos diana (como en el músculo estriado, que aquí se muestra), así como la secreción de citocinas proinflamatorias, que causan una disfunción de las células β y una resistencia a la insulina mayores. AGL, ácidos grasos libres; IL, interleucina.

corporal), lo que indicaría una relación dosis-respuesta entre la grasa corporal y la resistencia a la insulina. Aunque quedan muchos detalles sobre el denominado *eje adipoinsulínico* por conocer, ha aumentado sustancialmente el conocimiento de algunas posibles vías que llevarían a la resistencia a la insulina (fig. 19-24):

- **Función del exceso de ácidos grasos libres (AGL):** en estudios transversales se ha demostrado una correlación inversa entre los AGL plasmáticos en ayunas y la sensibilidad a la insulina. Habitualmente, la concentración de triglicéridos intracelulares está aumentada en el músculo y el tejido hepático de las personas obesas, cabe suponer que como consecuencia del depósito del exceso de AGL circulantes en esos órganos. Los triglicéridos intracelulares y los productos del metabolismo de los ácidos grasos son inhibidores potentes de la señalización de insulina y provocan un estado adquirido de resistencia a la insulina. Esos efectos *lipotóxicos* de los AGL están mediados por la disminución de la actividad de las proteínas clave de la señalización de la insulina.
- **Función de la inflamación:** en los últimos años, se ha planteado el papel de la inflamación como un factor principal en la patogenia de la diabetes de tipo 2. Ahora sabemos que un entorno inflamatorio permisivo (mediado *no* por un proceso autoinmunitario como en la diabetes de tipo 1 sino, todo lo contrario, por citocinas proinflamatorias que son segregadas en respuesta al exceso de nutrientes, como los AGL) provoca tanto la resistencia periférica a la insulina como la disfunción de las células β (v. más adelante). El exceso de AGL dentro de los macrófagos y de las células β puede activar la participación del

inflammasoma, un complejo citoplásmico de múltiples proteínas que conduce a la secreción de la citocina interleucina IL-1 β (v. capítulo 2). A su vez, esta IL-1 β media en la secreción de más citocinas proinflamatorias desde los macrófagos, los islotes y otras células que son liberadas en la circulación y actúan en los principales lugares de acción de la insulina para promover la resistencia a la misma. En consecuencia, el exceso de AGL puede obstaculizar directamente la señalización de insulina dentro de los tejidos periféricos, así como indirectamente mediante la liberación de citocinas proinflamatorias. No sorprende que se estén realizando varios estudios con antagonistas de citocinas (en particular de la IL-1 β) en pacientes con diabetes de tipo 2.

- *Función de las adipocinas*: el tejido adiposo no es un mero depósito pasivo de grasa, sino que puede actuar como un órgano endocrino funcional que libera las denominadas *adipocinas* en respuesta a estímulos extracelulares o a modificaciones del estado metabólico. Es decir, los adipocitos también liberan IL-1 β y otras citocinas proinflamatorias en la circulación en respuesta al exceso de AGL, lo que favorece la resistencia periférica a la insulina. Por el contrario, la *adiponectina* es una adipocina con actividad sensibilizadora a insulina que parece actuar mitigando la respuesta inflamatoria.
- *Receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ)*: PPAR- γ es un receptor nuclear y un factor de transcripción que se expresa en el tejido adiposo y que tiene una función esencial en la diferenciación del adipocito. Una clase de fármacos antidiabéticos conocidos como tiazolidinedionas actúa como ligandos agonistas de PPAR- γ y mejora la sensibilidad a la insulina. La activación de PPAR- γ favorece la secreción de adipocinas antihiperoglucemiantes, como la adiponectina, y desplaza el depósito de AGL hacia el tejido adiposo, así como lejos del hígado y el músculo esquelético.

Disfunción de las células β

La disfunción de las células β en la diabetes de tipo 2 refleja su incapacidad para adaptarse a largo plazo a las demandas de la resistencia periférica a la insulina y al aumento de la secreción de insulina. En los estados de resistencia a la insulina, la secreción de la misma es mayor en un primer momento en cada nivel de glucosa que en los controles. Este estado de hiperinsulinemia es una forma de compensar la resistencia periférica y a menudo puede mantener la glucosa plasmática normal durante años. Sin embargo, finalmente, esa compensación de las células β se vuelve inadecuada y se produce la progresión a la hiperglucemia, que se acompaña de la pérdida absoluta de la masa de células β . Los mecanismos moleculares que subyacen en la disfunción de las células β en la diabetes de tipo 2 son multifactoriales y, en muchos casos, se superponen a los que participan en la resistencia a la insulina. En consecuencia, el exceso de nutrientes como los AGL y la glucosa puede fomentar la secreción de citocinas proinflamatorias desde las células β y provocar el reclutamiento de células mononucleadas (macrófagos y linfocitos T) hacia el interior de los islotes, dando lugar así a la producción de citocinas más localizada. Las consecuencias de este microambiente inflamatorio anómalo son, en primer lugar, la disfunción de las células β y, finalmente, su muerte. La sustitución por amiloide de los islotes es un hallazgo característico en personas con diabetes de tipo 2 de larga evolución y se observa en más del 90% de los islotes diabéticos examinados (v. más adelante). El polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), también conocido como amilina, es segregado por las células β junto a la insulina, y su agregación anómala da lugar a la formación del amiloide. Este IAPP también provoca la participación del inflammasoma y favorece la secreción de IL-1 β , manteniendo de esta forma el ataque inflamatorio sobre las células β supervivientes, incluso al final de la enfermedad.

Formas monogénicas de diabetes

Las diabetes de tipos 1 y 2 son genéticamente complejas y, a pesar de su asociación con varios lugares de susceptibilidad, no hay ningún defecto monogénico (mutación) que pueda explicar la predisposición a presentar estas enfermedades. Por el contrario, las formas monogénicas de diabetes (v. tabla 19-5) son ejemplos poco frecuentes del *fenotipo diabético que se presenta como consecuencia de las mutaciones con pérdida de función dentro de un solo gen*. Las causas monogénicas de la diabetes consisten en un defecto primario de la función de las células β o en un defecto de la señalización del receptor de insulina. Tradicionalmente, el mayor subgrupo de pacientes de esta categoría se ha definido como *diabetes juvenil iniciada en la edad adulta* (o MODY, del inglés *maturity-onset diabetes of the young*) por su parecido superficial con la diabetes de tipo 2 y su aparición en pacientes más jóvenes. La MODY puede ser consecuencia de mutaciones inactivadoras en uno de seis genes. Otras causas poco frecuentes son la *diabetes de herencia materna* y la *sordera bilateral*, secundaria a mutaciones del ADN mitocondrial y a otras producidas dentro del propio gen de la *insulina*, que, principalmente, se manifiestan con diabetes en el período neonatal. Por último, hay casos poco frecuentes de mutaciones del *receptor de insulina* que afectan a la síntesis del receptor, a la unión de la insulina o a la transducción de la señal en pasos más distales y pueden causar una resistencia grave a la insulina, acompañada de hiperinsulinemia y diabetes.

Complicaciones de la diabetes

La diabetes puede ser una enfermedad devastadora porque las anomalías del metabolismo de la glucosa y otras alteraciones metabólicas pueden tener efectos patológicos graves en prácticamente todos los sistemas del cuerpo. Las complicaciones más significativas de la diabetes son las alteraciones vasculares, el daño renal y las lesiones que afectan a los nervios periféricos y a los ojos (fig. 19-25). A continuación, se describen los datos anatomopatológicos de esos tejidos y sus consecuencias clínicas. La variabilidad entre pacientes es extrema con respecto al tiempo de inicio de esas complicaciones, su gravedad y el órgano u órganos concretos afectados. El inicio puede retrasarse en personas con un control estricto de su diabetes.

La patogenia de las complicaciones a largo plazo de la diabetes es multifactorial, si bien la hiperglucemia persistente (glucotoxicidad) parece ser un mediador clave. Hay al menos tres vías metabólicas distintas que parecen estar implicadas en la patogenia de las complicaciones a largo plazo y es probable que todas ellas participen de forma específica en función del tejido.

1. Formación de productos finales de la glucación avanzada (PFGA).

Los PFGA se forman como consecuencia de reacciones no enzimáticas entre los precursores derivados de la glucosa intracelular (glioxal, metilglioxal y 3-desoxiglucosona) con los grupos amino de las proteínas tanto intracelulares como extracelulares. La velocidad natural de formación de PFGA se acelera mucho en presencia de hiperglucemia. Los PFGA se unen a un receptor específico (RAGE) y se expresan en células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), y en el endotelio y el músculo liso vascular. Los efectos nocivos del eje de señalización PFGA-RAGE dentro del compartimento vascular son:

- Liberación de *citocinas* proinflamatorias y *factores de crecimiento* procedentes de los macrófagos de la íntima
- Producción de *especies reactivas del oxígeno* en las células endoteliales
- Aumento de la *actividad procoagulante* en las células endoteliales y en los macrófagos

- Aumento de la *proliferación de las células del músculo liso vascular y de la síntesis de matriz extracelular*

Además de los efectos mediados por el receptor, los PFGA pueden dar reacciones cruzadas directamente con las proteínas de la matriz extracelular, en cuyo caso disminuirá la eliminación de proteínas, a la vez que mejorará el depósito de las mismas. Las proteínas reticuladas con PFGA pueden atrapar otras proteínas plasmáticas o intersticiales; por ejemplo, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) quedan atrapadas dentro de las paredes de los grandes vasos modificados por los PFGA, con lo que la aterosclerosis se acelera (v. capítulo 9), mientras que la albúmina puede quedar atrapada dentro de los capilares, responsable, en parte, del engrosamiento de la membrana basal que es característico de la microangiopatía diabética (v. más adelante).

2. *Activación de la proteína cinasa C (PKC)*. La activación de la PKC intracelular por los iones calcio y el segundo mensajero diacilglicerol (DAG) actúa como una importante vía de transducción de la señal en muchos sistemas celulares. La hiperglucemia intracelular puede estimular la síntesis *de novo* de DAG a partir de los intermediarios glucolíticos y, por tanto, provocar la activación de la PKC. Los efectos distales de la activación de PKC son numerosos y entre ellos están la producción de *moléculas proangiogénicas*, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), implicado en la neovascularización que se observa en la retinopatía diabética y en las moléculas profibrogénicas como el factor transformador del crecimiento β , con lo que aumenta el depósito de matriz extracelular y el material de membrana basal.
3. *Trastornos en las vías de los polioles*. En algunos tejidos que no necesitan insulina para el transporte de glucosa (p. ej., nervios, cristalino, riñones y vasos sanguíneos), la hiperglucemia provoca el aumento de la glucosa intracelular, que, a continuación, es metabolizada por la enzima *aldosa reductasa* a sorbitol, un poliol, y, finalmente, a fructosa, en una reacción que utiliza la forma reducida de nicotinamida dinucleótido fosfato (NADPH) como cofactor. La enzima glutatión reductasa también necesita NADPH para provocar una reacción en la que se regenera el glutatión reducido (GSH). Como se describe en el capítulo 1, el GSH es uno de los mecanismos antioxidantes importantes en la célula y cualquier reducción del incremento de GSH aumentará la susceptibilidad celular al *estrés oxidativo*. En las neuronas, la hiperglucemia persistente parece ser una causa subyacente principal de la neuropatía diabética (*neurotoxicidad por glucosa*).

MORFOLOGÍA

Diabetes y sus complicaciones tardías

Los hallazgos anatomopatológicos en el páncreas diabético son variables y no necesariamente espectaculares. Las alteraciones morfológicas más importantes están relacionadas con las muchas complicaciones sistémicas tardías de la diabetes. En la mayoría de los casos, es probable encontrar variaciones morfológicas en las arterias (**enfermedad macrovascular**), en las membranas basales de pequeños vasos (**microangiopatía**), en los riñones (**nefropatía diabética**), en la retina (**retinopatía**), en los nervios (**neuropatía**) y en otros tejidos. Todos esos cambios se ven tanto en la diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2 (v. fig. 19-25).

Páncreas. Las lesiones del páncreas son inconstantes y raras veces tienen valor diagnóstico. Puede haber una o más de las siguientes alteraciones:

- **Reducción del número y del tamaño de los islotes.** Este cambio se ve más a menudo en la diabetes de tipo 1, en particular cuando la enfermedad avanza con rapidez. La mayoría de los islotes son pequeños y poco evidentes, y no se detectan con facilidad.
- **Infiltrado leucocítico en los islotes**, formados, principalmente, por células mononucleadas (linfocitos y macrófagos) (fig. 19-26, A). Es importante que tanto la diabetes de tipo 1 como la de tipo 2 puedan mostrar inflamación de los islotes al principio de la enfermedad, si bien es típicamente más intensa en la de tipo 1, aunque en ambas la inflamación a menudo está ausente en el momento en que la enfermedad es clínicamente evidente.
- **Sustitución por amiloide de los islotes en la diabetes de tipo 2 de larga evolución**, que aparece como un depósito de material amorfo rosa que comienza en los capilares, rodeándolos, y entre las células. En estadios avanzados, los islotes pueden estar prácticamente obliterados (fig. 19-26, B) y también puede observarse fibrosis. Aunque la inflamación se produce al comienzo de la evolución natural de la diabetes de tipo 2, el depósito de amiloide es propio de los casos de larga evolución.
- **Un incremento del número y del tamaño de los islotes es especialmente característico de los recién nacidos no diabéticos de madres diabéticas.** Presumiblemente, los islotes fetales sufren una hiperplasia en respuesta a la hiperglucemia materna.

Enfermedad macrovascular diabética. La diabetes representa un peaje elevado para el sistema vascular. La característica de la enfermedad macrovascular diabética es la aterosclerosis acelerada que afecta a la aorta y a las arterias grandes y de tamaño medio. Exceptuando su mayor gravedad y su edad más precoz de comienzo, la aterosclerosis en los pacientes con diabetes es indistinguible de la que presentan los no diabéticos (v. capítulo 9). El infarto de miocardio, provocado por aterosclerosis de las arterias coronarias, es la causa más frecuente de muerte en los diabéticos. De forma significativa, es casi tan frecuente en mujeres diabéticas como en hombres diabéticos. Por el contrario, el infarto de miocardio es infrecuente en mujeres no diabéticas en edad fértil. La gangrena de las extremidades inferiores, como resultado de la enfermedad vascular avanzada, es alrededor de 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. Las grandes arterias renales también están afectadas por aterosclerosis grave, pero el efecto más dañino de la diabetes sobre los riñones se encuentra en los glomérulos y en la microcirculación; se describe más adelante.

La **arterioloesclerosis hialina**, la lesión vascular asociada a hipertensión (v. capítulos 9 y 13), es más prevalente y más grave en diabéticos que en no diabéticos, pero no es específica de la diabetes y también se observa en pacientes ancianos no diabéticos sin hipertensión. Representa un engrosamiento amorfo y hialino de la pared de las arteriolas, que produce estrechamiento de la luz (fig. 19-27). Como es esperable, en diabéticos se relaciona no solo con la duración de la enfermedad sino también con la presencia o ausencia de hipertensión.

Microangiopatía diabética. Una de las características morfológicas más compatibles con la diabetes es el **engrosamiento difuso de las membranas basales**. Este es más evidente en los capilares de la piel, en el músculo esquelético, en la retina, y en los glomérulos renales y de la médula renal. Sin embargo, también se observa en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios

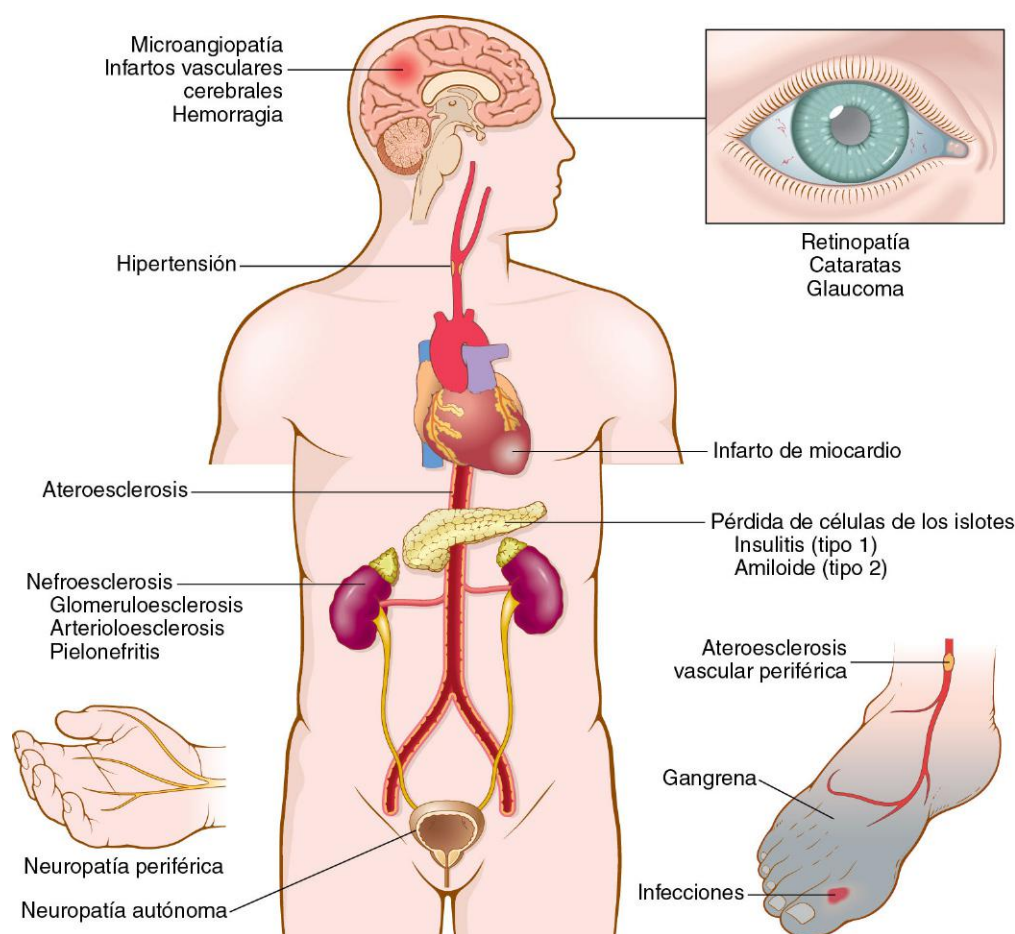


Figura 19-25 Complicaciones a largo plazo de la diabetes.

periféricos y la placenta. Por microscopía tanto óptica como electrónica, la lámina basal que separa las células endoteliales o parenquimatosas del tejido circundante se observa muy engrosada por capas concéntricas de material hialino compuesto predominantemente por colágeno de tipo IV (fig. 19-28). Debe destacarse que, **a pesar del incremento en el grosor de las membranas basales, los capilares diabéticos**

son más permeables de lo normal a las proteínas plasmáticas. La microangiopatía subyace al desarrollo de la nefropatía, de la retinopatía y de algunas formas de neuropatía diabética. En pacientes ancianos no diabéticos puede encontrarse una microangiopatía indistinguible, pero rara vez llega al grado observado en individuos con diabetes de larga evolución.

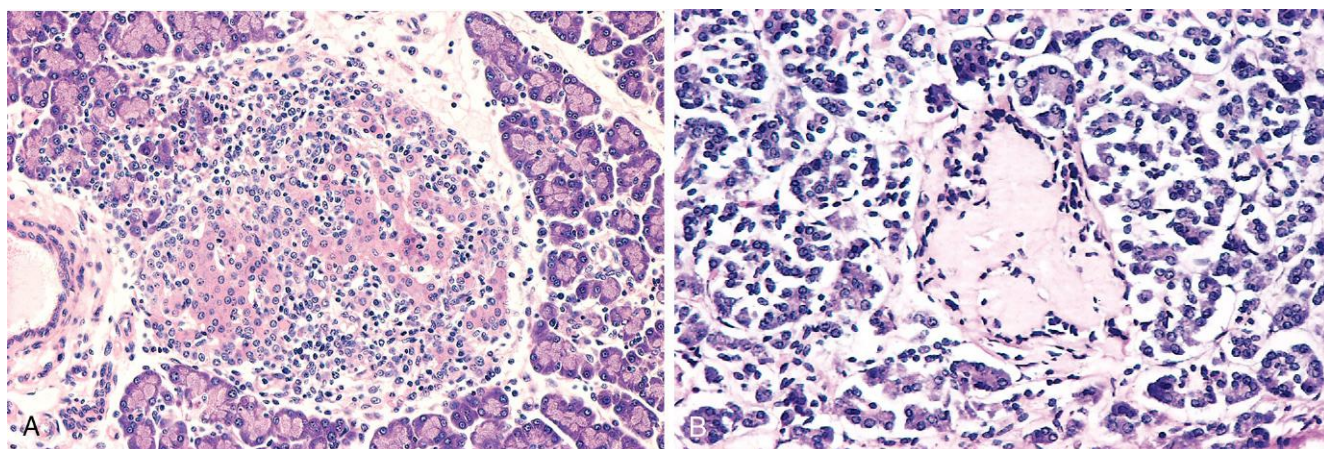


Figura 19-26 **A.** Insulinitis autoinmunitaria, mostrada aquí en un modelo de ratón (BB) de diabetes autoinmunitaria y también observada en la diabetes de tipo I en el ser humano. **B.** Amiloidosis de los islotes pancreáticos en la diabetes de tipo 2. Es típico observar la amiloidosis en fases avanzadas de la evolución natural de esta forma de diabetes, mientras que la inflamación del islote está presente en estadios anteriores.

(A, por cortesía del Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worcester, Massachusetts.)

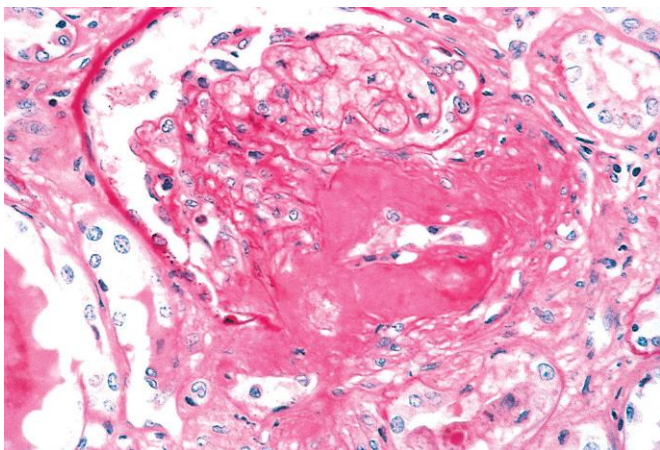


Figura 19-27 Arterioesclerosis hialina renal grave en una muestra teñida con ácido peryódico de Schiff. Obsérvese una arteriola aferente tortuosa y marcadamente engrosada. La naturaleza amorfa del engrosamiento de la pared vascular es evidente.

(Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas.)

Nefropatía diabética. Los riñones son dianas principales de la diabetes (v. también capítulo 13). La insuficiencia renal es la segunda causa de muerte después del infarto de miocardio en esta enfermedad. Se encuentran tres lesiones: 1) lesiones glomerulares; 2) lesiones vasculares renales, principalmente arterioesclerosis, y 3) pielonefritis, incluida papilitis necrosante.

Las lesiones glomerulares más importantes son el engrosamiento de la membrana basal capilar, la esclerosis mesangial difusa y la glomeruloesclerosis nodular. Las membranas basales de los capilares glomerulares se encuentran engrosadas en toda su longitud. Este cambio puede observarse mediante microscopía electrónica a los pocos años del inicio de la enfermedad, algunas veces sin ningún cambio asociado en la función renal (fig. 19-29).

La **esclerosis mesangial difusa** consiste en un incremento difuso de la matriz mesangial junto con proliferación de células mesangiales, y siempre se asocia a un engrosamiento de la membrana basal. Se encuentra en la mayoría de los individuos

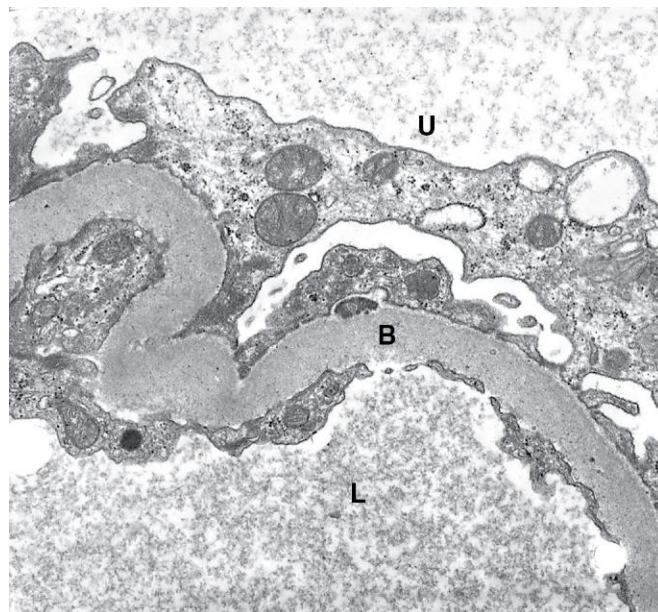


Figura 19-29 Glomérulo renal que muestra un engrosamiento marcado de la membrana basal glomerular (B) en un diabético. L, luz del capilar glomerular; U, espacio urinario.

(Por cortesía del Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)

que presentan la enfermedad desde hace más de 10 años. Cuando la glomeruloesclerosis se vuelve importante, los pacientes manifiestan un síndrome nefrótico, caracterizado por proteinuria, hipoalbuminemia y edema (v. capítulo 13).

La **glomeruloesclerosis nodular** se refiere a una lesión glomerular caracterizada por depósitos en forma de bola constituidos por una matriz laminada situada en la periferia del glomérulo (fig. 19-30). Estos nódulos son PAS positivos y, generalmente, contienen células mesangiales atrapadas. Este cambio característico ha sido denominado **lesión de Kimmelstiel-Wilson**, en honor a los patólogos que la describieron. La glomeruloesclerosis nodular se encuentra en aproximadamente el 15-30% de los diabéticos de larga duración y es la principal causa de morbilidad y mortalidad. La

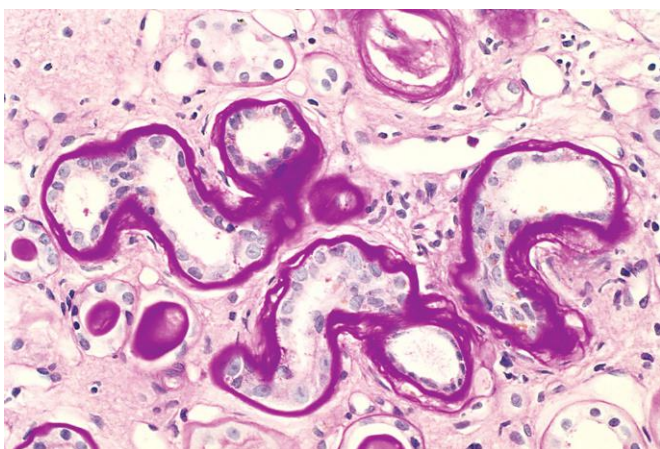


Figura 19-28 Corteza renal que muestra engrosamiento de las membranas basales tubulares en un paciente diabético (tinción con ácido peryódico de Schiff).

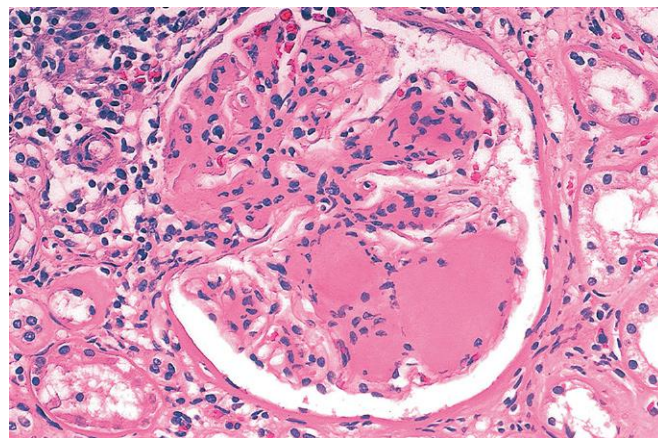


Figura 19-30 Glomeruloesclerosis nodular en una muestra renal de un paciente con diabetes de larga evolución.

(Por cortesía de la Dra. Lisa Yerian, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

esclerosis mesangial difusa también se observa asociada a la ancianidad y a hipertensión; por el contrario, la forma nodular de glomeruloesclerosis, una vez descartadas otras formas poco habituales de nefropatías (v. capítulo 13), es esencialmente patognomónica de la diabetes. Tanto la formas difusa como la nodular de glomeruloesclerosis inducen suficiente isquemia como para producir la cicatrización de los riñones, manifestada por una superficie cortical finamente granular (fig. 19-31).

La aterosclerosis y arterioesclerosis renal forman parte de la enfermedad macrovascular en la diabetes. El riñón es uno de los órganos más frecuente y gravemente afectados; sin embargo, los cambios en las arterias y arteriolas son similares a los encontrados a lo largo de todo el cuerpo. **La arterioesclerosis hialina afecta no solo a las arteriolas aferentes, sino también a las eferentes.** La arterioesclerosis eferente es muy rara en pacientes no diabéticos.

La pielonefritis es una inflamación aguda o crónica de los riñones que, generalmente, comienza en el tejido intersticial y se disemina hasta afectar a los túbulos. Tanto las formas agudas como las crónicas de esta enfermedad se presentan en individuos no diabéticos, pero son más frecuentes en diabéticos que en la población general y, una vez afectados, los diabéticos suelen tener una afectación más grave. Una característica especial de la pielonefritis aguda, la **papilitis necrosante** (o necrosis papilar), es más prevalente en diabéticos que en no diabéticos.

Complicaciones oculares de la diabetes. Los trastornos visuales, a veces incluso la ceguera total, son una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga duración. **La afectación ocular puede producirse en forma de retinopatía, formación de cataratas o glaucoma.** La retinopatía, la presentación más frecuente, consiste en una cons-

telación de cambios que, en conjunto, son considerados por los oftalmólogos prácticamente diagnósticos de la enfermedad. **La lesión en la retina tiene dos formas: retinopatía no proliferativa (de fondo) y retinopatía proliferativa.**

La **retinopatía no proliferativa** incluye hemorragias intrarretinianas o prerretinianas, exudados retinianos, microaneurismas, dilataciones venosas, edema y, lo que es más importante, engrosamiento de los capilares retinianos (microangiopatía). Los exudados retinianos pueden ser «blandos» (microinfartos) o «duros» (depósitos de proteínas plasmáticas y de lípidos) (fig. 19-32). Los microaneurismas son dilataciones saculares de los capilares coroides retinianos delimitadas que, en el oftalmoscopio, aparecen como pequeños puntos rojos. Las dilataciones suelen presentarse en puntos localizados de adelgazamiento, secundarias a la pérdida de pericitos. El edema retiniano probablemente se deba a un exceso de permeabilidad capilar. Subyacente a todos estos cambios se encuentra la microangiopatía, que produce una pérdida de los pericitos capilares y, por tanto, un adelgazamiento focal de la estructura capilar.

La denominada retinopatía proliferativa es un proceso de neovascularización y fibrosis. Esta lesión conlleva consecuencias graves, incluida la ceguera, especialmente si afecta a la mácula. Las hemorragias del vítreo pueden deberse a la rotura de capilares de nueva formación; la organización secundaria de la hemorragia puede empujar a la retina fuera de su sustrato (desprendimiento de retina).

Neuropatía diabética. La diabetes también afecta a los sistemas nerviosos central y periférico. El patrón más frecuente de afectación es una neuropatía periférica simétrica de las extremidades inferiores, que altera la función motora y, sobre todo, la sensitiva. Otras formas son una neuropatía autónoma, que produce alteraciones en la función del intestino y de la vejiga urinaria y, a veces, impotencia sexual y mononeuropatía

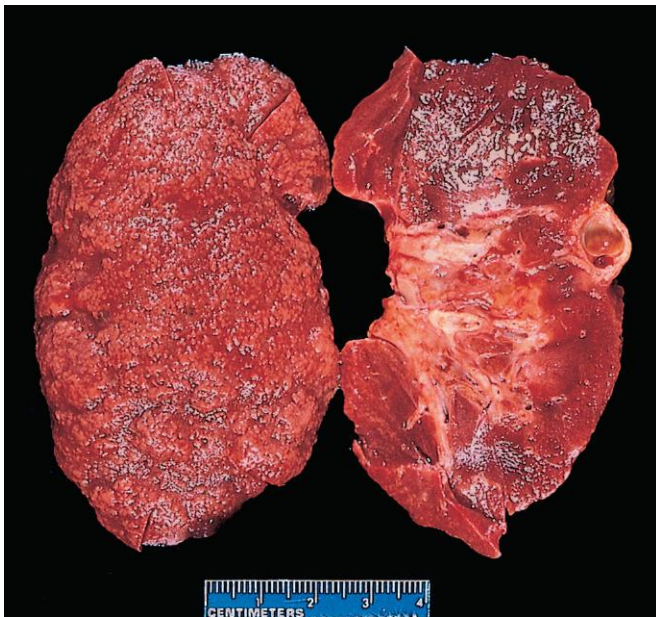


Figura 19-31 Nefroesclerosis en un paciente con diabetes de larga evolución. El riñón ha sido disecionado para mostrar la transformación granular difusa de la superficie (izquierda) y el marcado engrosamiento del tejido cortical (derecha). En esta imagen se observan, además, depresiones irregulares, provocadas por la pielonefritis y un quiste cortical fortuito (más a la derecha).



Figura 19-32 Cambios morfológicos característicos de una retinopatía diabética, que muestra una retinopatía proliferativa avanzada con hemorragias retinianas, exudados, neovascularización y desprendimiento de retina por tracción (esquina derecha inferior).

(Por cortesía del Rajendra Apte, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.)

diabética, que se manifiesta por una caída brusca del pie o de la cintura o por parálisis de pares craneales aislados. Los cambios neurológicos pueden estar causados por microangiopatía y por un incremento de la permeabilidad de los capilares que irrigan los nervios, así como por un daño axónico directo.

Características clínicas

Es muy difícil resumir con brevedad las diferentes presentaciones clínicas de la diabetes mellitus. Solo se describen unos pocos patrones característicos. En los primeros 2 años tras las manifestaciones de una diabetes de tipo 1 franca, los requerimientos de insulina exógena pueden ser mínimos o escasos, debido a una secreción de insulina endógena continuada (el denominado «período de luna de miel»). Sin embargo, poco después se agota cualquier reserva residual de células β y las necesidades de insulina aumentan drásticamente. Aunque la destrucción de las células β es un proceso gradual, la transición de una tolerancia alterada a la glucosa a una diabetes franca puede ser brusca, desencadenada por un suceso que incremente los requerimientos de insulina, como una infección. El comienzo está determinado por poliuria, polidipsia y polifagia y, en algunos casos graves, por cetoacidosis, todo ello debido a trastornos metabólicos (fig. 19-33).

Dado que la insulina es una hormona anabólica principal del cuerpo, la deficiencia de insulina produce un estado catabólico que afecta no solo al metabolismo de la glucosa sino también al metabolismo de las grasas y de las proteínas. La asimilación de la glucosa en el músculo y en el tejido adiposo está claramente disminuida o abolida. No solo cesa el almacenamiento de glucógeno en el hígado y en los músculos, sino que también se agotan las reservas por la glucogenólisis. La hiperglucemia resultante supera el umbral renal de reabsorción y se produce glucosuria. Esta induce una diuresis osmótica y, por tanto, *poliuria*, lo que provoca una pérdida importante de agua y electrolitos. La pérdida renal obligatoria de agua combinada con la hiperosmolaridad resultante del incremento de la glucemia tiende a agotar el agua intracelular, estimulando así los osmorreceptores de los centros de la sed en el cerebro. De esta forma se produce una sed intensa (*polidipsia*). Con la deficiencia de insulina, la situación varía de un anabolismo promovido por la insulina a un catabolismo de proteínas y grasas. Se produce proteólisis, y los aminoácidos de la gluconeogénesis son utilizados por el hígado para fabricar glucosa. El catabolismo de las proteínas y de las grasas tiende a inducir un balance energético negativo, que, a su vez, produce un incremento del apetito (*polifagia*), completando así la tríada clásica de la diabetes: *poliuria*, *polidipsia* y *polifagia*. A pesar del aumento del apetito, los efectos catabólicos prevalecen, lo que provoca pérdida de peso y debilidad muscular. La combinación de polifagia y pérdida de peso es paradójica y siempre debería hacer sospechar una diabetes.

En individuos con diabetes de tipo 1, las desviaciones de la ingesta dietética normal, la actividad física inusual, la infección y otras formas de estrés pueden influir de forma muy rápida en el tremendamente frágil equilibrio metabólico y predisponer a una *cetoacidosis diabética*. La glucosa plasmática se encuentra, generalmente, entre 500 y 700 mg/dl como resultado de un déficit absoluto de insulina y de la ineficacia de las hormonas contrarreguladoras (adrenalina y glucagón). La hiperglucemia marcada produce una diuresis osmótica y la deshidratación es característica del estado de cetoacidosis. El segundo efecto importante es la activación de la maquinaria cetógena. La deficiencia de insulina produce una activación de la lipoproteína lipasa, con una utilización excesiva secundaria de los depósitos adiposos, lo que provoca un incremento de la concentración de AGL, cuya oxidación por el hígado produce *cuerpos cetónicos*. La

cetogenia es un fenómeno adaptativo en tiempos de hambruna y se generan cetonas como fuente de energía para el consumo por órganos vitales (p. ej., cerebro). La velocidad de formación de cuerpos cetónicos puede superar a la de utilización en los tejidos periféricos y provocar *cetonemia* y *cetonuria*. Si la excreción urinaria de cetonas está alterada por la deshidratación, la acumulación de cetonas disminuye el pH sanguíneo y da lugar a una cetoacidosis metabólica.

La *diabetes mellitus de tipo 2* también puede presentarse con poliuria y polidipsia, pero, al contrario que los sujetos que presentan el tipo 1, los pacientes suelen ser mayores (>40 años) y frecuentemente obesos. Sin embargo, con el aumento de la obesidad y del estilo de vida sedentario en la sociedad occidental, en la actualidad puede observarse diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes con mayor frecuencia. En algunos casos, se solicita atención médica por presentar debilidad y pérdida de peso inexplicadas. Sin embargo, en personas asintomáticas, la mayor parte de las veces el diagnóstico se establece a partir de los hallazgos de un análisis de sangre o de orina de rutina.

En el estado descompensado, los pacientes con diabetes de tipo 2 pueden desarrollar un *coma hiperosmolar no cetótico*. Este síndrome se desencadena en relación con la deshidratación intensa que se produce como consecuencia de la diuresis osmótica mantenida y de la pérdida urinaria de líquidos debida a la hiperglucemia crónica. Normalmente, la persona afectada es un diabético anciano, discapacitado como consecuencia de un accidente cerebrovascular o una infección y que no es capaz de mantener una ingesta de agua adecuada. El diagnóstico de la gravedad de la situación se retrasa por la ausencia de cetoacidosis y sus síntomas (náuseas, vómitos y dificultad respiratoria), hasta que comienza la deshidratación grave y el coma. En la tabla 19-6 se resumen algunas de las características clínicas, genéticas e histopatológicas más importantes que permiten distinguir la diabetes de tipo 1 y de la de tipo 2.

Como se ha comentado previamente, los responsables de la morbilidad y mortalidad atribuibles a la diabetes son los efectos a largo plazo de la enfermedad, más que sus complicaciones metabólicas agudas. En la mayoría de los casos, estas complicaciones aparecen, aproximadamente, 15-20 años después del comienzo de la hiperglucemia.

- A largo plazo, en ambas formas de diabetes, los trastornos cardiovasculares, como el infarto de miocardio, la insuficiencia vascular renal y los accidentes cerebrovasculares, son las causas más frecuentes de mortalidad. El impacto de la enfermedad cardiovascular puede estimarse por su implicación en, al menos, el 80% de las muertes producidas por la diabetes de tipo 2; de hecho, los diabéticos tienen de 3 a 7,5 veces más incidencia de muerte por causas cardiovasculares que la población no diabética. La característica más importante de la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis acelerada de las arterias de medio y gran tamaño (p. ej., enfermedad macrovascular). También se ha descrito la importancia de la obesidad en la patogenia de la resistencia a la insulina, pero también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis.
- La nefropatía diabética es una causa importante de enfermedad renal terminal en EE. UU. La manifestación más precoz de la nefropatía diabética es la aparición de pequeñas cantidades de albúmina en la orina (>30 mg/día, pero <300 mg/día —es decir, microalbuminuria—). Sin intervenciones específicas, aproximadamente el 80% de los diabéticos de tipo 1 y el 20-40% de los de tipo 2 desarrollarán una nefropatía franca con macroalbuminuria (>300 mg/día) en el transcurso de los siguientes 10-15 años, generalmente asociada a la aparición de hipertensión. La progresión desde una nefropatía franca a una enfermedad renal en estadio terminal puede ser muy

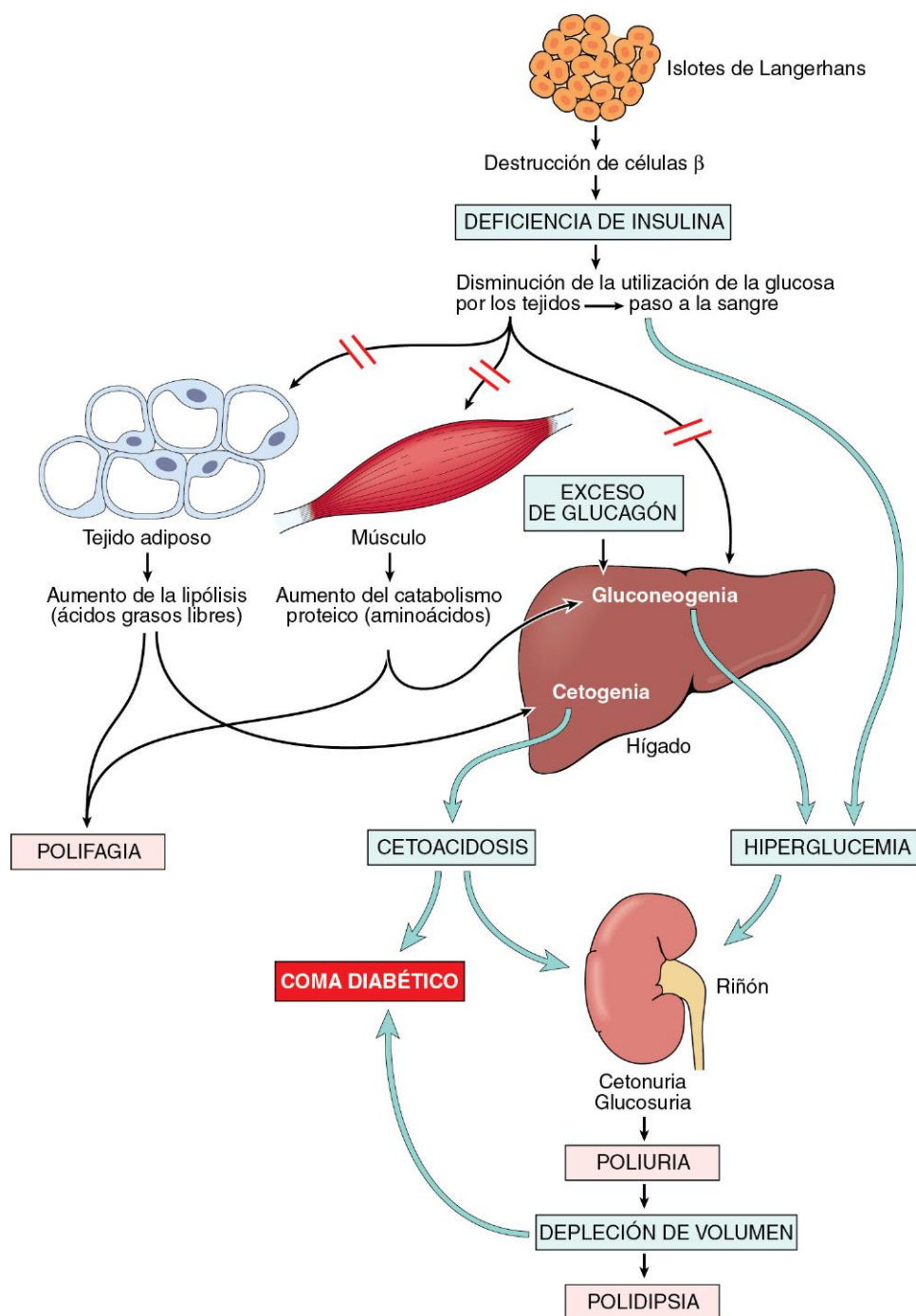


Figura 19-33 Secuencia de alteraciones metabólicas que llevan al coma diabético en la diabetes mellitus de tipo 1. Un déficit absoluto de insulina provoca un estado catabólico, lo que desencadena una cetoacidosis y una depleción grave de volumen. Esto provoca un compromiso del sistema nervioso central lo suficientemente importante como para provocar coma y, finalmente, la muerte, si no se inicia tratamiento.

variable y se evidencia por una caída progresiva de la tasa de filtrado glomerular. Alrededor de 20 años después del diagnóstico, más del 75% de los diabéticos de tipo 1 y alrededor del 20% de los de tipo 2 que muestran nefropatía establecida desarrollarán enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal.

- La afectación visual, a veces incluso la ceguera total, es una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga duración. Esta enfermedad es, actualmente, la cuarta causa de ceguera adquirida en EE. UU. Aproximadamente el 60-80% de los pacientes desarrollan alguna forma de retinopatía

diabética, aproximadamente 15-20 años después del diagnóstico. Además de la retinopatía, los diabéticos también tienen una mayor propensión a presentar glaucoma y a la formación de cataratas, contribuyendo ambos a los trastornos visuales de la diabetes.

- La neuropatía diabética puede provocar varios síndromes clínicos que afectan al sistema nervioso central, nervios sensitivomotores periféricos y sistema nervioso autónomo. El patrón más frecuente de la afectación consiste en una polineuropatía simétrica distal de los miembros inferiores, que afecta a la función tanto motora como sensitiva, en

Tabla 19-6 Diabetes de tipo 1 frente a tipo 2

Diabetes mellitus de tipo 1	Diabetes mellitus de tipo 2
Clínica	
Normalmente, inicio en la infancia y adolescencia	Normalmente, inicio en la edad adulta, incidencia en aumento en infancia y adolescencia
Peso normal o pérdida de peso antes del diagnóstico	La inmensa mayoría de los pacientes son obesos (80%)
Descenso progresivo de las concentraciones de insulina	Aumento de insulina en sangre (inicial), descenso normal o moderado de la insulina (tardío)
Autoanticuerpos circulantes frente a los islotes	Sin autoanticuerpos frente a los islotes
Cetoacidosis diabética en ausencia de tratamiento con insulina	Coma hiperosmolar no cetósico
Genética	
Relación importante con los genes del CPH de clase I y II, también relacionada con polimorfismos de <i>CTLA4</i> y <i>PTPN22</i>	Sin relación con el HLA, relación con genes candidatos relacionados con la diabetogenia y la obesidad
Patogenia	
Disfunción de los linfocitos T reguladores (Tregs) que provocan la pérdida de la autotolerancia a los autoantígenos de los islotes	Resistencia a la insulina en tejidos periféricos, fracaso de la compensación por las células β Múltiples factores asociados a obesidad (ácidos grasos no esterificados circulantes, mediadores de la inflamación, adipocitocinas) relacionados con la patogenia de la resistencia a la insulina
Patología	
«Insulitis» autoinmunitaria	Inicial: inflamación; tardía: depósito de amiloide en los islotes
Depleción de células β , atrofia de los islotes	Depleción leve de células β

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; HLA, antígeno leucocítico humano.

particular a esta última (v. capítulo 21). Con el tiempo, también se pueden afectar los miembros superiores y se produce un patrón de la polineuropatía que se ha dado en llamar en «guante y calcetín». Otras formas son la neuropatía autónoma, que provoca trastornos de la función intestinal y vesical y, a veces, impotencia sexual y mono-neuropatía diabética, la cual se puede manifestar por la aparición súbita de un pie o una mano caídos o la parálisis de pares craneales aislados.

- Los pacientes diabéticos se ven mortificados por una mayor susceptibilidad a presentar infecciones cutáneas, así como a sufrir tuberculosis, neumonía y pielonefritis. Estas infecciones causan aproximadamente el 5% de las muertes relacionadas con la diabetes. Una infección trivial en un dedo del pie en una persona con neuropatía diabética puede ser el primer episodio de una larga sucesión de complicaciones (gangrena, bacteriemia o neumonía) que, finalmente, pueden conducir a la muerte.

En varios estudios prospectivos a gran escala se ha demostrado de forma convincente que las complicaciones a largo plazo de la diabetes, y la morbilidad y la mortalidad que de ellas se derivan, se atenúan mediante un control estricto de la glucemia. En los pacientes con diabetes de tipo 1, el pilar del tratamiento es la reposición de la insulina, mientras que los abordajes no farmacológicos, como las restricciones alimentarias y el ejercicio (que mejoran la sensibilidad a la insulina), son a menudo la «primera línea de defensa» frente a la diabetes de tipo 2. En definitiva, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 necesitarán una intervención terapéutica para reducir la hiperglucemia, lo que puede conseguirse administrando varios fármacos que reducen las concentraciones de glucosa a través de varios mecanismos de acción. El control de la glucemia se evalúa en la clínica midiendo el porcentaje de hemoglobina glucosilada, también conocida como HbA1C, que se forma mediante la adición no enzimática de unidades de glucosa a la hemoglobina de los eritrocitos. A diferencia de las concentraciones sanguíneas de glucosa, la HbA1C es una medición del control de la glucemia durante períodos prolongados de tiempo (2-3 meses) y no se

resulta tan afectada por las variaciones diarias. Se considera que una HbA1C inferior al 7% representa un control estricto de la glucemia, pero el riesgo de episodios potencialmente mortales de hipoglucemia relacionada con el tratamiento es mayor en los pacientes con concentraciones de HbA1C en este intervalo, por lo que un control «óptimo» de las concentraciones de glucosa en los diabéticos sigue siendo un área de investigación clínica por definir.

RESUMEN

Diabetes mellitus: patogenia y complicaciones a largo plazo

- La diabetes de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria que se caracteriza por la destrucción progresiva de las células β de los islotes, lo que provoca una deficiencia absoluta de insulina. Participan tanto linfocitos T autorreactivos como autoanticuerpos.
- La diabetes de tipo 2 se debe a la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células β , que da lugar a una deficiencia relativa de insulina. La autoinmunidad no está implicada.
- La obesidad guarda una importante relación con la resistencia a la insulina (y, por tanto, con la diabetes de tipo 2), probablemente mediada por la liberación de citocinas desde el tejido adiposo (adipocitocinas). Otros participantes del eje *adipoinsulínico* son los AGL (que pueden causar *lipotoxicidad*) y el receptor PPAR- γ , que modula las concentraciones de adipocitocina.
- Las formas monogénicas de diabetes son poco frecuentes y se deben a defectos de un solo gen que dan lugar a la disfunción primaria de las células β (p. ej., mutación de la *glucocinasa*) o que provocan anomalías de la señalización insulina-receptor de insulina (p. ej., mutaciones del gen del receptor de insulina).

- Las complicaciones a largo plazo de la diabetes son similares en ambos tipos y afectan, principalmente, a los vasos sanguíneos y a los riñones, a nervios y a los ojos. El desarrollo de esas complicaciones se atribuye a tres mecanismos subyacentes: formación de PFGA, activación de PKC y trastornos en las vías de polioles que conducen al estrés oxidativo.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEPan), también conocidos como tumores de las células de los islotes, son poco frecuentes en comparación con los del páncreas exocrino, y son responsables de solo el 2% de todas las neoplasias malignas del páncreas. Los TNEPan son más frecuentes en adultos y pueden ser unifocales o multifocales. Cuando son malignos, el hígado es la localización más frecuente de las metástasis en órganos. Esos tumores tienden a elaborar hormonas pancreáticas, pero algunos son no funcionales. Habitualmente, estos últimos consisten en lesiones de mayor tamaño en el momento del diagnóstico, ya que el paciente solicita asistencia clínica en etapas más avanzadas de su evolución natural que cuando se trata de un TNEPan funcional, que, por su parte, a menudo se presenta con síntomas relacionados con la excesiva producción de hormonas. Se considera que todos los TNEPan, a excepción de los insulinomas (v. más adelante), tienen potencial maligno y, de hecho, el 65-80% de los TNEPan se manifiestan con características claramente malignas de su agresividad biológica, como invasión de los tejidos locales o metástasis a distancia. La *tasa de proliferación de los TNEPan* (que se mide utilizando recuentos de mitosis o mediante el marcado nuclear con el marcador de proliferación Ki-67) es uno de los parámetros que mejor se correlaciona con su evolución. La secuenciación genómica de los TNEPan esporádicos ha permitido identificar alteraciones somáticas repetidas en tres genes o vías principales:

- *MEN1*, que causa el síndrome familiar MEN-1 (v. más adelante). También se detectan sus mutaciones en muchos tumores neuroendocrinos esporádicos
- Mutaciones con pérdida de función de genes supresores tumorales, como *PTEN* y *TSC2*, que son reguladores negativos de la vía de señalización oncogénica TOR de mamíferos (mTOR)
- Mutaciones inactivadoras de dos genes, *ATRX* y *DAXX*, que tienen múltiples funciones celulares. Cabe destacar que casi la mitad de los TNEPan tienen una mutación somática en *ATRX* o *DAXX*, pero no en ambas, lo que indica que las proteínas codificadas funcionan en una vía crítica, aunque redundante.

Insulinomas

Los tumores de las células β (insulinomas) son el TNEPan más frecuente y pueden ser responsables de elaborar suficiente insulina como para inducir una hipoglucemia clínicamente significativa. El cuadro clínico característico está dominado por las crisis de hipoglucemia, que se producen cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa descienden por debajo de 50 mg/dl. Las crisis cursan, principalmente, con manifestaciones del sistema nervioso central, con confusión, estupor y pérdida de conciencia. Se precipitan por el ayuno o por el ejercicio y se alivian rápidamente con alimentos o con la administración de glucosa por vía parenteral. La mayoría de los insulinomas se curan mediante resección quirúrgica.

MORFOLOGÍA

Los insulinomas muestran un comportamiento biológico favorable, posiblemente porque la inmensa mayoría de ellos se identifican cuando aún son pequeños (menores de 2 cm de diámetro) y se localizan en el páncreas. En la mayor parte de los casos, se trata de lesiones solitarias, aunque pueden encontrarse tumores multifocales o ectópicos fuera del páncreas. El carácter maligno de los insulinomas, que representa menos del 10% de los casos, se diagnostica a partir de la invasión local o de la presencia de metástasis. Histológicamente, esos tumores benignos son muy similares a islotes gigantes, con conservación de los cordones regulares de células monótonas y de su orientación hacia la vasculatura. Ni siquiera las lesiones malignas presentan grandes indicios de anaplasia y pueden estar aparentemente encapsuladas. El **depósito de amiloide** en el tejido extracelular es una característica propia de muchos insulinomas (fig. 19-34, A). En la microscopía electrónica, las células β neoplásicas muestran, igual que sus homólogos normales, gránulos redondos inconfundibles (fig. 19-34, B).

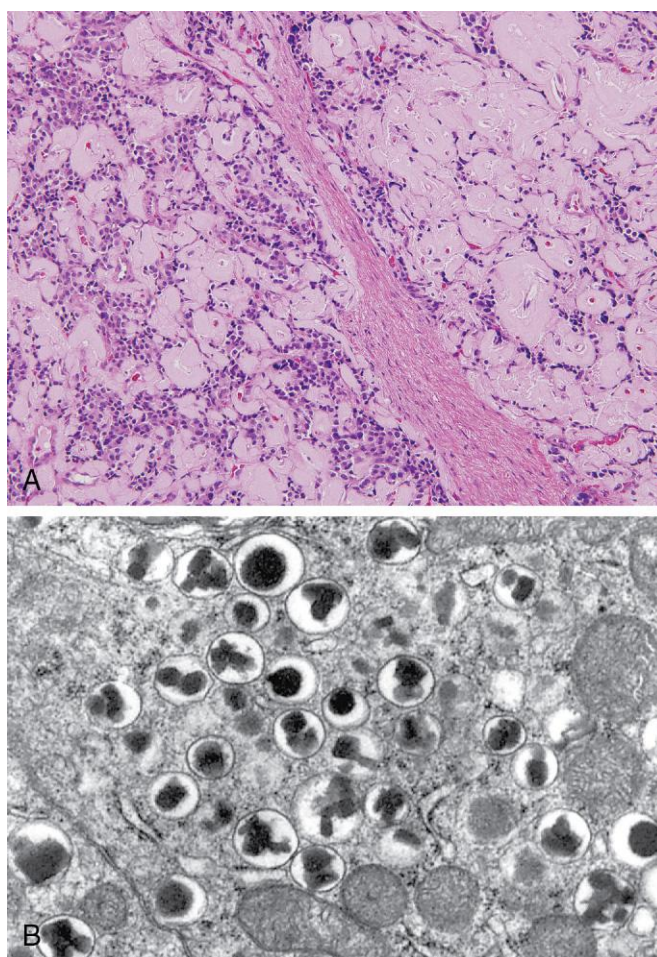


Figura 19-34 Tumor neuroendocrino del páncreas (TNEPan), también denominado tumor de las células de los islotes. **A.** Las células neoplásicas tienen un aspecto monótono y muestran pleomorfismo o actividad mitótica mínimos. Existe un depósito abundante de amiloide, característico de un insulinoma. En la evaluación clínica, el paciente tenía hipoglucemia episódica. **B.** Microfotografía electrónica de células β normales que muestra gránulos característicos rodeados por membrana, cada uno de los cuales contiene un núcleo denso, a menudo rectangular, y un halo diferenciado. Los insulinomas contienen gránulos comparables.

Gastrinomas

Normalmente, la importante hipersecreción de gastrina tiene su origen en tumores productores de gastrina (*gastrinomas*), que tienen las mismas probabilidades de originarse en el duodeno y tejidos blandos peripaneáticos que en el páncreas (el denominado triángulo del gastrinoma). Zollinger y Ellison fueron los primeros en llamar la atención sobre la *asociación de las lesiones de las células de los islotes pancreáticos con la hipersecreción de ácido gástrico y las úlceras pépticas graves*, que se observan en el 90-95% de los pacientes con gastrinomas —el signo clínico característico del síndrome de Zollinger-Elison—. En esta situación, la hipergastrinemia por un tumor de páncreas o de duodeno estimula una secreción extrema de ácido gástrico, que, a su vez, causa *úlceras pépticas*. Las úlceras duodenales y gástricas a menudo son *múltiples*; aunque son idénticas a las que se encuentran en la población general, es frecuente que *no respondan* al tratamiento habitual. Además, las úlceras se pueden presentar en *localizaciones excepcionales*, como el yeyuno. De hecho, ante el hallazgo de úlceras yeyunales que no responden al tratamiento, hay que

considerar la presencia de un síndrome de Zollinger-Elison. Más de la mitad de los pacientes afectados tienen diarrea, que en el 30% de los casos es la manifestación de presentación.

MORFOLOGÍA

Los gastrinomas pueden originarse en el páncreas, la región peripaneática o la pared del duodeno. **Más de la mitad de los tumores productores de gastrina son localmente invasivos o ya han metastatizado en el momento del diagnóstico.** En aproximadamente el 25% de los pacientes, los gastrinomas aparecen junto a otros tumores endocrinos, conformando el síndrome MEN-I (v. más adelante); los gastrinomas asociados a MEN-I suelen ser multifocales, mientras que los esporádicos habitualmente son aislados. Al igual que los tumores secretores de insulina del páncreas, los tumores secretores de gastrina suelen ser irrelevantes desde un punto de vista histológico y rara vez muestran anaplasia.

CORTEZA SUPRARRENAL

Las *glándulas suprarrenales* son dos órganos endocrinos formados por una corteza y una médula que difieren en su desarrollo, estructura y función. La *corteza* está compuesta de tres capas de tipos celulares diferentes. Por debajo de la cápsula de la glándula suprarrenal se encuentra la estrecha capa de la zona glomerular. Otra zona reticular, igualmente estrecha, protruye hacia la médula. Entre ellas se encuentra una amplia área fasciculada que representa alrededor del 75% del total de la corteza suprarrenal.

La corteza suprarrenal sintetiza tres tipos diferentes de esteroideos:

- *Glucocorticoides* (principalmente cortisol), que son sintetizados, principalmente, en la zona fasciculada con una pequeña contribución del área reticular
- *Mineralocorticoides*, de los que el más importante es la aldosterona, que se produce en la zona glomerular
- *Esteroides sexuales* (estrógenos y andrógenos) producidos, principalmente, en la zona reticular

La *médula suprarrenal* está compuesta por células cromafines que sintetizan y secretan *catecolaminas*, sobre todo, adrenalina. En esta sección se describen los trastornos de la corteza y la médula suprarrenales. Las enfermedades de la corteza suprarrenal pueden dividirse convenientemente en las asociadas a hiperfunción cortical y las caracterizadas por hipofunción cortical.

HIPERFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL (HIPERSUPRARRENALISMO)

Hay tres síndromes clínicos de hipersuprarrenalismo diferenciados, cada uno de ellos causado por la producción anómala de una o más de las hormonas en las tres capas de la corteza: 1) *síndrome de Cushing*, caracterizado por un exceso de cortisol; 2) *hiperaldosteronismo*, y 3) *síndromes adrenogenitales o virilizantes*, causados por un exceso de andrógenos. El cuadro clínico de algunos de esos síndromes se superpone de alguna forma, debido a la propia superposición de ciertas funciones de algunos de esteroides suprarrenales.

Hipercortisolismo y síndrome de Cushing

El hipercortisolismo, que suele manifestarse como un *síndrome de Cushing*, se debe a cualquier afección que produzca una elevación de las concentraciones de glucocorticoides. En la práctica clínica, la inmensa mayoría de los casos de síndrome de Cushing son consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos (iatrógeno). Los demás casos son endógenos y las tres causas más frecuentes son (fig. 19-35):

- Enfermedades primarias del eje hipotálamo-hipofisario asociadas a hipersecreción de ACTH
- Secreción de ACTH ectópica por neoplasias no hipofisarias
- Neoplasias corticosuprarrenales primarias (adenoma o carcinoma) y, más raramente, hiperplasia cortical primaria

La enfermedad primaria del eje hipotálamo-hipofisario asociada a hipersecreción de ACTH, también conocida como *enfermedad de Cushing*, es la responsable de aproximadamente el 70% de los casos de síndrome de Cushing endógeno espontáneo. La prevalencia de este trastorno es unas cuatro veces mayor en las mujeres que en los hombres y se produce con mayor frecuencia al inicio de la edad adulta (hacia los 20 y 30 años). En la inmensa mayoría de los casos, la *hipófisis contiene un microadenoma productor de ACTH* que no produce efecto de masa en el cerebro. Algunos tumores corticotropos se clasifican como macroadenomas (mayores de 10 mm de diámetro). En los demás pacientes, la hipófisis anterior contiene áreas de *hiperplasia de células corticotropas* sin un adenoma definido. La hiperplasia de células corticotropas puede ser primaria o, con mucha menor frecuencia, secundaria al exceso de liberación de ACTH por un tumor productor de hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica.

Las glándulas suprarrenales de los pacientes con enfermedad de Cushing se caracterizan por un grado variable de hiperplasia nodular cortical bilateral (descrita más adelante), secundaria a las elevadas concentraciones de ACTH (síndrome de Cushing «dependiente de ACTH»). A su vez, la hiperplasia cortical produce hipercortisolismo.

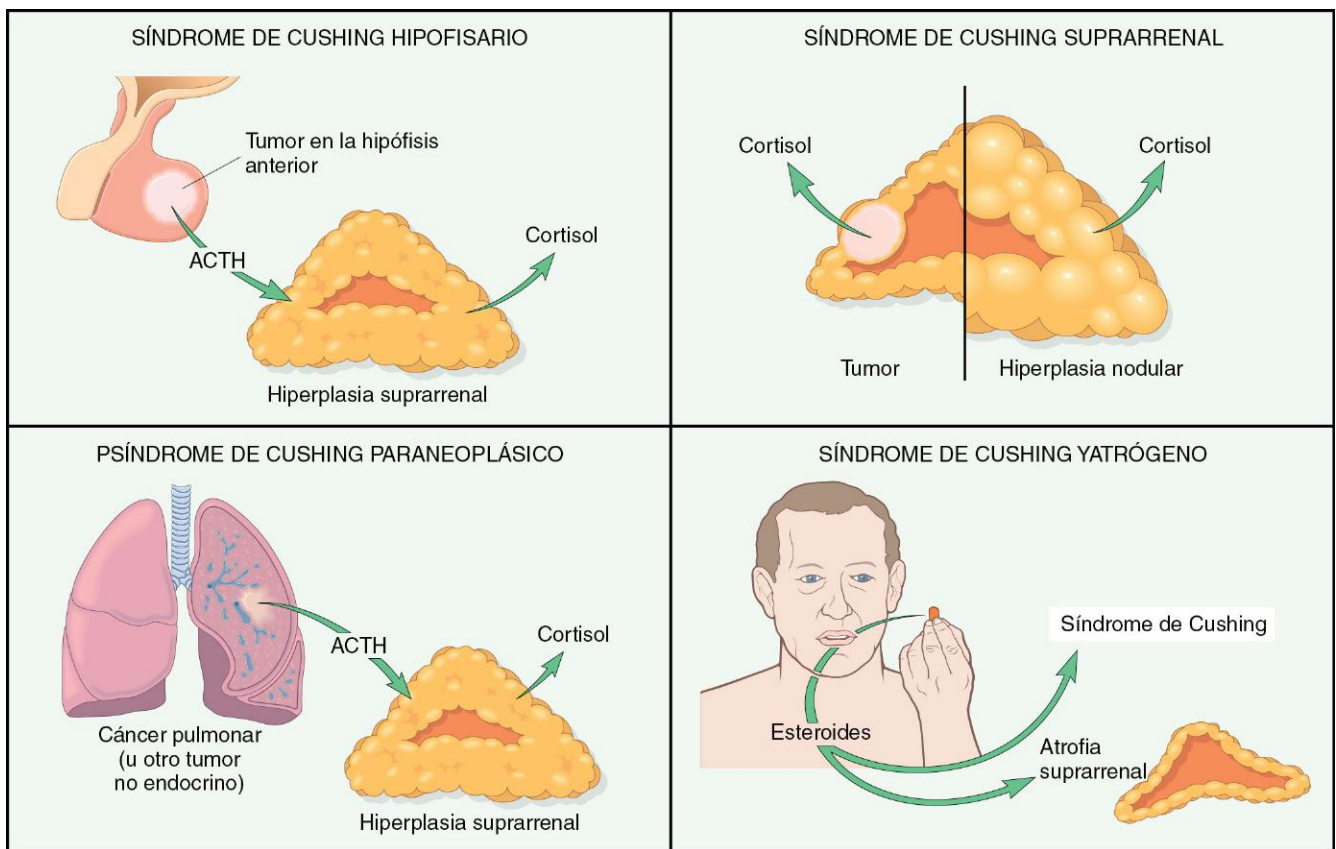


Figura 19-35 Representación esquemática de las diversas formas del síndrome de Cushing, que ilustran las tres formas endógenas, así como la forma más frecuente exógena (yatrógena). ACTH, adrenocorticotropina.

La secreción de ACTH ectópica por tumores no hipofisarios causa el 10% de los casos de síndrome de Cushing. En muchos casos, el tumor responsable es un *carcinoma microcítico de pulmón*, aunque otras neoplasias malignas se han asociado a este síndrome, incluidos los carcinoides, los carcinomas medulares de la glándula tiroidea y los TNEPan. Además de los tumores que elaboran ACTH ectópica, en ocasiones una neoplasia maligna neuroendocrina produce CRH ectópica, que, a su vez, causa la secreción de ACTH e hiperkortisolismo. Igual que sucede en la variante hipofisaria, las glándulas suprarrenales sufren hiperplasia cortical bilateral secundaria a la elevación de las concentraciones de ACTH, aunque la rápida degradación de los pacientes que padecen estos cánceres a menudo reduce el aumento de tamaño de sus glándulas suprarrenales.

Las neoplasias suprarrenales primarias, como el adenoma y el carcinoma suprarrenales y, más raramente, la hiperplasia cortical primaria, son responsables del 15-20% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Esta forma de síndrome de Cushing también se ha denominado *síndrome de Cushing independiente de ACTH* o *síndrome de Cushing suprarrenal*, ya que las glándulas suprarrenales funcionan de manera autónoma. El signo bioquímico característico del síndrome de Cushing suprarrenal es la elevación de las concentraciones de cortisol con cifras bajas de ACTH sérica. En la mayoría de los casos, el síndrome de Cushing suprarrenal se debe a una neoplasia corticosuprarrenal unilateral, que puede ser benigno (adenoma) o maligno (carcinoma). Una abrumadora mayoría de las glándulas suprarrenales hiperplásicas son dependientes de ACTH y la hiperplasia cortical primaria de las cortezas suprarrenales es una causa poco frecuente de síndrome de Cushing. Hay dos variantes de esta entidad; la primera se presenta como macronódulos de tamaños variables (3 cm de diámetro o mayores), y la segunda, como micronódulos (1-3 mm).

MORFOLOGÍA

Las lesiones principales del síndrome de Cushing se encuentran en la hipófisis y en las glándulas suprarrenales. En el síndrome de Cushing, la **hipófisis** muestra alteraciones que varían en función de la causa. La más frecuente, que es consecuencia de las altas concentraciones de glucocorticoides endógenos o exógenos, se denomina **cambio hialino de Crooke**. En esta afección, el citoplasma basófilo granular normal de las células productoras de ACTH de la hipófisis anterior ha sido remplazado por un material homogéneo ligeramente basófilo. Esta alteración es el resultado de la acumulación de filamentos intermedios de queratina en el citoplasma.

Los cambios morfológicos de las glándulas suprarrenales también dependen de la causa del hiperkortisolismo y consisten en: 1) atrofia cortical; 2) hiperplasia difusa; 3) hiperplasia macronodular o micronodular, o 4) un adenoma o un carcinoma.

Cuando el síndrome es consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos, la disminución de las concentraciones de ACTH endógena es consecuencia de la **atrofia cortical** bilateral, debida a la ausencia de estimulación de las zonas fasciculada y reticular por la ACTH. La zona glomerular tiene un espesor normal en estos casos, ya que esta porción de la corteza funciona de manera independiente de la ACTH. Por el contrario, en los casos de hiperkortisolismo endógeno, las glándulas suprarrenales son hiperplásicas o contienen una neoplasia cortical. Los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH presentan una **hiperplasia difusa**



Figura 19-36 Hiperplasia difusa de la glándula suprarrenal (*parte inferior*) que contrasta con una glándula normal (*parte superior*). En el corte transversal, la corteza suprarrenal es amarilla y está engrosada, con una nodularidad sutil. La glándula anómala procedía de un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, en el que ambas glándulas suprarrenales se mostraban difusamente hiperplásicas. ACTH, adrenocorticotropina.

(fig. 19-36). Ambas glándulas están aumentadas de tamaño, sutilmente o de forma importante, y cada una de ellas llega a pesar hasta 30 g. La corteza suprarrenal está engrosada difusamente y presenta una nodularidad variable, aunque esta última no es tan pronunciada como en los casos de hiperplasia nodular independiente de ACTH. El color amarillo de

las glándulas con hiperplasia difusa se debe a la presencia de células **cargadas de lípidos**, que, microscópicamente, tienen un aspecto vacuolado. En la hiperplasia cortical primaria, la corteza es remplazada prácticamente por completo por **macronódulos o micronódulos**, y estos últimos están compuestos por nódulos pigmentados oscuros de 1-3 mm. El pigmento parece ser lipofusina, que es producida por el desgaste (v. capítulo 1).

Los **adenomas o carcinomas funcionales** de la corteza suprarrenal como fuente de cortisol no son morfológicamente diferentes de las neoplasias suprarrenales no funcionales (descritas más adelante). Tanto las lesiones benignas como las malignas son más frecuentes en las mujeres hacia los 30 a 50 años. Los **adenomas** corticosuprarrenales son tumores amarillos rodeados por cápsulas finas o bien desarrolladas y la mayoría de ellos pesan menos de 30 g (fig. 19-37, A). En el examen microscópico, están formados por células similares a las que se encuentran en la zona fasciculada normal (fig. 19-37, B). Por el contrario, los **carcinomas** asociados a síndrome de Cushing tienden a ser mayores que los adenomas. Esos tumores son masas no encapsuladas que con frecuencia pesan más de 200-300 g y todas tienen las características anaplásicas del cáncer, como se describe a continuación. En caso de tumores funcionales, tanto benignos como malignos, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula suprarrenal contralateral son atroficas, como consecuencia de la disminución de las concentraciones de ACTH endógena secundaria a la elevación de las de cortisol.

Características clínicas

Los signos y síntomas del síndrome de Cushing son una exageración de las acciones conocidas de los glucocorticoides. Generalmente, el síndrome de Cushing se desarrolla de forma gradual y, al igual que muchas otras anomalías endocrinas, puede ser muy sutil en sus estadios precoces. Una excepción importante a este comienzo insidioso es el síndrome de Cushing asociado a carcinoma pulmonar de células pequeñas, en el que la rápida evolución de la enfermedad subyacente provoca el desarrollo de muchas de las características clínicas. Entre las manifestaciones

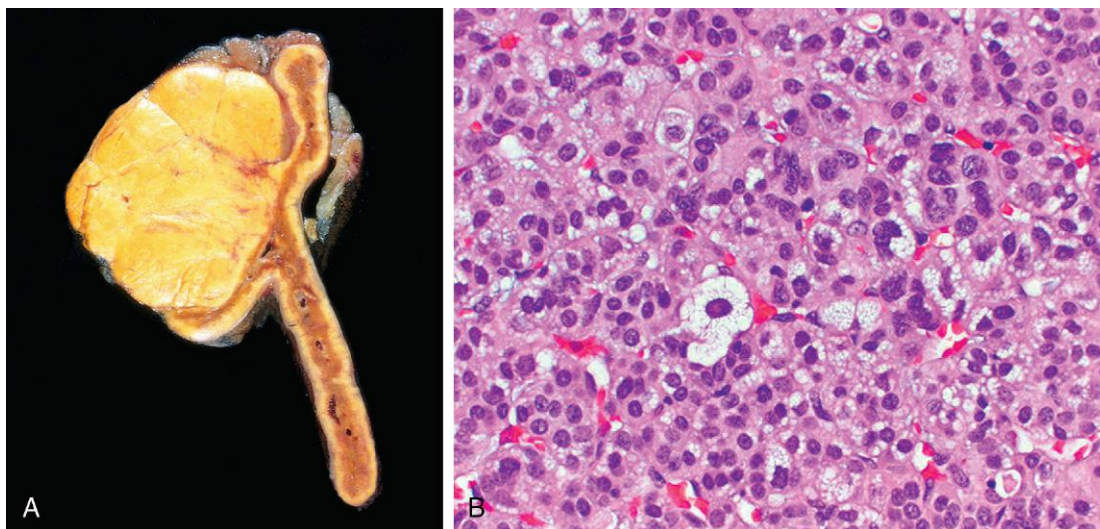


Figura 19-37 Adenoma corticosuprarrenal. **A.** El adenoma se distingue de la hiperplasia nodular por su naturaleza solitaria y circunscrita. El estado funcional del adenoma corticosuprarrenal no puede predecirse por su aspecto macroscópico o microscópico. **B.** Rasgos histológicos de un adenoma cortical suprarrenal. Las células neoplásicas son vacuoladas por la presencia de lípidos intracitoplásmicos. Existe un pleomorfismo nuclear leve. No se observa actividad mitótica ni necrosis.



Figura 19-38 Paciente con síndrome de Cushing. Las características típicas consisten en obesidad central, «cara de luna» y estrías abdominales.

(Reproducido con autorización a partir de Lloyd RV, et al: *Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases*. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

precoces del síndrome de Cushing se encuentran la *hipertensión* y un *aumento de peso*. Con el tiempo, la distribución centrípeta más característica del tejido adiposo se vuelve muy evidente, lo que provoca una obesidad troncal, «cara de luna llena» y acumulación de grasa en la parte posterior del cuello y en la espalda («joroba de búfalo») (fig. 19-38). El hipercortisolismo produce una atrofia selectiva de las miofibrillas de contracción rápida (tipo II) con la consecuente reducción de la masa muscular y debilidad de las extremidades proximales. Los glucocorticoides inducen gluconeogénesis e inhiben la captación de glucosa por las células, lo que da lugar a *hiperglucemia*, *glucosuria* y *polidipsia*, que simulan una diabetes mellitus. Los efectos catabólicos sobre las proteínas producen una pérdida de colágeno y reabsorción ósea. Por tanto, la piel se vuelve delgada y frágil, con lo que se agrieta con facilidad; las *estrías cutáneas* son particularmente frecuentes en la zona abdominal. La reabsorción ósea induce el desarrollo de osteoporosis, con el consecuente incremento de la susceptibilidad a sufrir fracturas. Dado que los glucocorticoides suprimen la respuesta inmunológica, los pacientes con síndrome de Cushing también tienen un mayor riesgo de desarrollar diversas infecciones. Las manifestaciones clínicas adicionales son *hirsutismo* y *anomalías menstruales*, así como *trastornos mentales*, incluidos cambios en el estado de ánimo, depresión y psicosis franca. El síndrome de Cushing extrasuprarrenal provocado por secreción de ACTH hipofisaria o ectópica generalmente se asocia a un aumento de la pigmentación cutánea provocada por la actividad estimulante de los melanocitos de la molécula precursora de ACTH.

RESUMEN

Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)

- La causa más frecuente de hipercortisolismo es la administración de corticoides exógenos.

- El hipercortisolismo endógeno se asocia, con mayor frecuencia, a un microadenoma hipofisario productor de ACTH (*enfermedad de Cushing*), seguido de neoplasias suprarrenales primarias (hipercortisolismo *independiente de ACTH*) y producción paraneoplásica de ACTH por tumores (p. ej., carcinoma neuroendocrino pulmonar de células pequeñas).
- Entre las características morfológicas de la glándula suprarrenal se encuentran una atrofia cortical bilateral (en la enfermedad inducida por corticoides exógenos), una hiperplasia bilateral difusa o nodular (el hallazgo más frecuente en el síndrome de Cushing endógeno) o una neoplasia corticosuprarrenal.

Hiperaldosteronismo

Hiperaldosteronismo es el término genérico que se utiliza para un grupo de trastornos estrechamente relacionados que se caracterizan por la secreción excesiva crónica de aldosterona. El hiperaldosteronismo puede ser primario o secundario a una causa externa a la glándula suprarrenal. En el *hiperaldosteronismo secundario*, la liberación de aldosterona se produce en respuesta a la activación del sistema renina-angiotensina. Se caracteriza por *concentraciones plasmáticas aumentadas de renina* y se encuentra en situaciones asociadas a:

- Disminución de la perfusión renal (nefroesclerosis arteriolar, estenosis de la arteria renal)
- Hipovolemia arterial y edema (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico)
- Embarazo (provocado por incrementos en el sustrato plasmático de renina inducidos por estrógenos)

Por el contrario, el *hiperaldosteronismo primario* es indicativo de una sobreproducción autónoma primaria de aldosterona, con la consecuente supresión del sistema renina-angiotensina y *disminución de la actividad de renina plasmática*. Las causas posibles de un hiperaldosteronismo primario son:

- *Hiperaldosteronismo idiopático bilateral*, que se caracteriza por la hiperplasia nodular bilateral de las glándulas suprarrenales. Este mecanismo es la causa más frecuente de hiperaldosteronismo primario y es responsable de aproximadamente el 60% de los casos. Se desconoce su patogenia.
- *Neoplasia corticosuprarrenal*, ya sea un adenoma productor de aldosterona (la causa más frecuente) o, más raramente, un carcinoma corticosuprarrenal. En cerca del 35% de los casos, el hiperaldosteronismo primario se debe a un adenoma solitario secretor de aldosterona, una afección conocida como *síndrome de Conn*.
- Raras veces aparece un hiperaldosteronismo familiar como consecuencia de un defecto genético que provoca la hiperactividad del gen *aldosterona sintasa*, *CYP11B2*.

MORFOLOGÍA

Los **adenomas productores de aldosterona** son casi siempre lesiones solitarias, pequeñas (menores de 2 cm de diámetro) y bien delimitadas. Al corte, son de color amarillo brillante y, sorprendentemente, están formadas por células corticales cargadas de lípidos que se parecen más a las células de la zona fasciculada que a las de la glomerular (la fuente habitual de la aldosterona). En general, las células tienden a mostrar una forma y un tamaño similares, en ocasiones con

cierto pleomorfismo nuclear y celular. Una característica típica de los adenomas productores de aldosterona es la presencia de inclusiones citoplasmáticas laminadas eosinófilas, conocidas como **cuerpos de espirolactona**, que, típicamente, se detectan después del tratamiento con este agente antihipertensivo (el fármaco de elección para el tratamiento del hiperaldosteronismo primario). Al contrario de lo que sucede con los adenomas corticales asociados a síndrome de Cushing, los relacionados con hiperaldosteronismo no suelen suprimir la secreción de ACTH. Por tanto, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula contralateral no están atróficas. La **hiperplasia idiopática bilateral** se caracteriza por la hiperplasia difusa o focal de células que son similares a las de la zona glomerular normal.

Características clínicas

El signo clínico característico del hiperaldosteronismo es la hipertensión. Con una prevalencia estimada en torno al 5-10% en pacientes hipertensos no seleccionados, el hiperaldosteronismo primario puede ser la causa más frecuente de hipertensión secundaria (es decir, hipertensión secundaria a una causa identificable). Los efectos a largo plazo de la hipertensión inducida por el hiperaldosteronismo son el compromiso cardiovascular (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda y reducción de los volúmenes diastólicos) y un aumento de la prevalencia de acontecimientos adversos como accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. La *hipopotasemia* es consecuencia de la pérdida renal de potasio y, cuando aparece, causa una serie de manifestaciones neuromusculares como debilidad, parestesias, trastornos visuales y, en ocasiones, tetania franca. En el hiperaldosteronismo primario, el tratamiento varía en función de la causa. En el caso de los adenomas, es posible proceder mediante resección quirúrgica, pero, por el contrario, la intervención quirúrgica no es muy útil en pacientes con hiperaldosteronismo primario debido a hiperplasia bilateral, que a menudo se observa en niños y adultos jóvenes. En estos casos, es mejor utilizar un tratamiento médico con un *antagonista de la aldosterona*, como la espirolactona. El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario se basa en la corrección de la causa subyacente de la hiperestimulación del sistema renina-angiotensina.

Síndromes adrenogenitales

El exceso de andrógenos puede estar producido por distintas enfermedades, incluidos trastornos gonadales y suprarrenales primarios graves. La corteza suprarrenal secreta dos compuestos — deshidroepiandrosterona y androstenediona — que deben ser convertidos a testosterona en los tejidos periféricos para sus efectos andrógenos. Al contrario que la de los andrógenos gonadales, la formación de andrógenos suprarrenales está regulada por la ACTH; por tanto, la secreción excesiva puede producirse como un síndrome aislado o en combinación con las características de la enfermedad de Cushing. Entre las causas suprarrenales del exceso de andrógenos se encuentran *neoplasias corticosuprarrenales* y un grupo de trastornos infrecuentes denominados, en conjunto, *hiperplasia suprarrenal congénita* (HSC). Es más probable que las neoplasias corticosuprarrenales asociadas a síntomas de exceso de andrógenos (*virilización*) sean carcinomas, y no adenomas. Son morfológicamente idénticos a otras neoplasias corticales funcionales o no funcionales.

Las HSC representan un grupo de enfermedades autosómicas recesivas, cada una caracterizada por un defecto congénito en una enzima implicada en la biosíntesis de los corticoides suprarrenales, en concreto el cortisol. En estas entidades, la disminución de

la producción de cortisol produce un incremento compensador en la secreción de ACTH debido a la ausencia de retroalimentación negativa. La consecuente hiperplasia suprarrenal produce un incremento de la producción de los esteroides precursores de cortisol, que, entonces, son canalizados para la síntesis de andrógenos con actividad virilizante. Algunos defectos enzimáticos también pueden alterar la secreción de aldosterona, al añadir la pérdida de sal al síndrome de virilización. *El defecto enzimático más frecuente en las HSC es la deficiencia de 21-hidroxilasa*, que es responsable de más del 90% de los casos. Dicha deficiencia varía desde una ausencia total a una pérdida leve de 21-hidroxilasa, en función de la naturaleza de la mutación subyacente que afecta al gen CYP21A2 que codifica la enzima.

MORFOLOGÍA

En todos los casos de HSC, las glándulas suprarrenales están **hiperplásicas de forma bilateral**, a veces con un peso 10-15 veces mayor que en condiciones normales. La corteza suprarrenal está engrosada y nodular, y al corte la corteza ensanchada tiene un aspecto pardo como resultado de la depleción de todos los lípidos. Las células proliferativas son células compactas y eosinófilas, y están desprovistas de lípidos y entremezcladas con células claras que contienen lípidos. Además de las anomalías corticales, la **displasia adrenomedular** también ha sido recientemente observada en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa con pérdida de sal. La displasia medular se caracteriza por una migración incompleta de las células cromafines al centro de la glándula, con nidos de células cromafines y corticales en la periferia. En la mayoría de los pacientes se observa hiperplasia de células corticotropas (productoras de ACTH) en la hipófisis anterior.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de la HSC están determinadas por la deficiencia específica de la enzima y entre ellas se encuentran anomalías relacionadas con el metabolismo de los andrógenos, homeostasis del sodio y (en casos graves) deficiencia de glucocorticoides. En función de la naturaleza y de la gravedad del defecto enzimático, el comienzo de los síntomas clínicos puede producirse en el período perinatal, más adelante, en la infancia, o (con menor frecuencia) en la etapa adulta.

En caso de deficiencia de 21-hidroxilasa, la *actividad andrógena exagerada* produce signos de masculinización en mujeres que van desde la hipertrofia del clítoris y el pseudohermafroditismo en lactantes hasta la oligomenorrea, el hirsutismo y el acné en mujeres pospúberes. En hombres, el exceso de andrógenos se asocia a un agrandamiento de los genitales externos y otras evidencias de pubertad precoz en pacientes prepúberes, así como a oligospermia en individuos mayores. En algunas formas de HSC (p. ej., déficit de 11-β-hidroxilasa) los esteroides intermedios acumulados tienen actividad mineralocorticoide, lo que provoca *retención de sodio e hipertensión*. Sin embargo, en otros casos, como en un tercio de personas con deficiencia de 21-hidroxilasa, el defecto enzimático es lo bastante grave como para producir una deficiencia de mineralocorticoides con la consiguiente *deficiencia de sal (sodio)*. Para los individuos con HSC, la deficiencia de cortisol implica el riesgo de presentar *insuficiencia suprarrenal aguda* (descrito más adelante).

La HSC debe sospecharse en cualquier neonato con genitales ambiguos. La deficiencia enzimática grave en la primera infancia puede ser una entidad de riesgo vital, con vómitos, deshidratación y pérdida de sal. En las variantes intermedias, las mujeres pueden presentar, en la menarquia, oligomenorrea

o hirsutismo. En todos estos casos, se deben excluir neoplasias ováricas productoras de andrógenos. Los individuos con HSC son tratados con glucocorticoides exógenos, que, además de aportar la adecuada concentración de glucocorticoides, también suprimen la de ACTH y, por tanto, disminuyen el exceso de síntesis de hormonas esteroideas responsables de muchas alteraciones clínicas.

RESUMEN

Síndromes adrenogenitales

- La corteza suprarrenal puede secretar un cantidad excesiva de andrógenos en dos situaciones: neoplasias corticosuprarrenales (generalmente carcinomas *virilizantes*) o HSC.
- La HSC es un grupo de enfermedades autosómicas recesivas caracterizadas por defectos en la biosíntesis de esteroides, generalmente cortisol; el subtipo más frecuente está provocado por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa.
- La reducción de la producción de cortisol produce un incremento compensador en la secreción de ACTH, que, a su vez, estimula la producción de andrógenos. Estos tienen efectos virilizantes, como masculinización en mujeres (genitales ambiguos, oligomenorrea, hirsutismo), pubertad precoz en hombres y, en algunos casos, depleción de sal (sodio) e hipotensión.
- Es característica la hiperplasia bilateral de la corteza suprarrenal.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

La insuficiencia o hipofunción suprarrenal puede estar provocada por una enfermedad suprarrenal primaria (hiposuprarrenalismo primario) o por una disminución de la estimulación de las glándulas suprarrenales por una deficiencia de ACTH (hiposuprarrenalismo secundario). Los patrones de insuficiencia corticosuprarrenal son los siguientes: 1) insuficiencia suprarrenal *aguda* primaria (crisis suprarrenal); 2) insuficiencia suprarrenal *crónica* primaria (*enfermedad de Addison*), y 3) insuficiencia suprarrenal secundaria.

Insuficiencia suprarrenal aguda

La insuficiencia suprarrenal aguda se produce con mayor frecuencia en las situaciones clínicas enumeradas en la *tabla 19-7*. Los individuos con insuficiencia suprarrenal crónica pueden desarrollar una crisis aguda después de cualquier estrés que limite sus reservas fisiológicas. En pacientes tratados con corticoides exógenos, la depleción rápida de corticoides o un incremento insuficiente de la dosis en respuesta a un estrés agudo pueden precipitar una crisis suprarrenal, por la incapacidad de las glándulas suprarrenales atroficas de producir hormonas glucocorticoides. La *hemorragia suprarrenal masiva* puede destruir la corteza suprarrenal en suficiente proporción como para producir una insuficiencia suprarrenal aguda. Esta entidad puede observarse en pacientes tratados con anticoagulantes, en individuos que desarrollan una coagulación intravascular diseminada después de ser intervenidos quirúrgicamente, durante el embarazo y en pacientes que sufren una septicemia generalizada (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) (*fig. 19-39*). Generalmente, este síndrome, extremadamente grave, se asocia a una septicemia por *Neisseria meningitidis*, pero también puede estar provocado por otros organismos, como especies de *Pseudomonas*, neumococos y *Haemophilus influenzae*. Sigue sin conocerse la patogenia del sín-

Tabla 19-7 Causas de insuficiencia suprarrenal

Aguda
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
Supresión brusca de un tratamiento prolongado con corticoides
Estrés en pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica subyacente
Crónica
Suprarrenalitis autoinmunitaria (60-70% de los casos en países desarrollados), incluidos APS1 y APS2
Tuberculosis
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Enfermedad metastásica
Amiloidosis sistémica
Infecciones fúngicas
Hemocromatosis
Sarcoidosis

APS1, APS2, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipos 1 y 2.

drome de Waterhouse-Friderichsen, pero probablemente esté implicada una lesión vascular inducida por una endotoxina asociada a una coagulación intravascular diseminada (v. capítulo 3).

Insuficiencia suprarrenal crónica: enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison, o insuficiencia suprarrenal crónica, es una infrecuente entidad provocada por una destrucción progresiva de la corteza suprarrenal. Más del 90% de los casos son atribuibles a uno de estos cuatro trastornos: suprarrenalitis autoinmunitaria, tuberculosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o metástasis neoplásicas (v. *tabla 19-7*).

- La *suprarrenalitis autoinmunitaria* es responsable del 60-70% de los casos y es, con mucho, la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en países desarrollados. Como su nombre indica, existe una destrucción autoinmunitaria de las células productoras de esteroides y, en estos pacientes, se han detectado autoanticuerpos frente a diversas enzimas

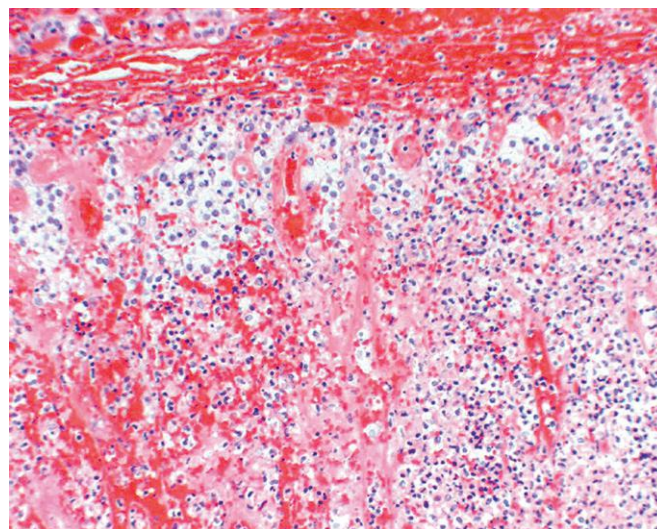


Figura 19-39 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Hemorragia suprarrenal bilateral en un lactante con septicemia fulminante, que provocó insuficiencia suprarrenal aguda. En la autopsia se demostró que las glándulas suprarrenales tenían hemorragias macroscópicas y un volumen reducido. En esta microfotografía se puede detectar poca estructura cortical residual.

esteroidógenas clave. La suprarrenalitis autoinmunitaria se presenta en uno de los dos síndromes autoinmunitarios poliendocrinos (APS, del inglés *autoimmune polyendocrine syndromes*): APS1, debido a mutaciones del gen *regulador autoinmunitario* (AIRE), situado en el cromosoma 21 y que se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica y anomalías en piel, esmalte dental y uñas (distrofia ectodérmica), asociadas a una serie de trastornos autoinmunitarios específicos de órganos concretos (suprarrenalitis e hipoparatiroidismo autoinmunitarios, hipogonadismo idiopático, anemia perniciosa) que desembocan en la destrucción de los órganos diana. La proteína AIRE está involucrada en la expresión de antígenos tisulares en el timo y en la eliminación de los linfocitos T específicos de esos antígenos (v. capítulo 4). La segunda situación es la del APS2, que se manifiesta al inicio de la edad adulta con una combinación de insuficiencia suprarrenal y tiroiditis autoinmunitaria o diabetes de tipo 1. A diferencia del APS1, el APS2 no cursa con candidiasis mucocutánea, displasia ectodérmica ni hipoparatiroidismo autoinmunitario.

- Las *infecciones*, en concreto la tuberculosis y las producidas por hongos, también pueden provocar una insuficiencia suprarrenal crónica primaria. La suprarrenalitis tuberculosa, que en el pasado fue responsable de más del 90% de los casos de enfermedad de Addison, en la actualidad es menos frecuente tras la introducción del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, dada la reaparición de la tuberculosis en muchos centros urbanos, debe considerarse esta causa de insuficiencia suprarrenal. Cuando está presente, la suprarrenalitis tuberculosa generalmente se asocia a una infección activa en otras localizaciones, en concreto los pulmones y el aparato genitourinario. Entre los hongos, las infecciones diseminadas provocadas por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* también pueden producir una insuficiencia suprarrenal crónica. Los pacientes con sida tienen riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal por diversas infecciones (citomegalovirus, *Mycobacterium avium intracellulare*) y causas no infecciosas (sarcoma de Kaposi).
- Las *neoplasias metastásicas* que afectan a las glándulas suprarrenales son otra causa potencial de insuficiencia suprarrenal. Las glándulas suprarrenales son una localización muy frecuente de metástasis en pacientes con carcinomas diseminados. Aunque en la mayoría de los pacientes la función suprarrenal está conservada, las metástasis a veces destruyen suficiente cantidad de corteza suprarrenal como para producir cierto grado de insuficiencia suprarrenal. El origen más frecuente de metástasis en las glándulas suprarrenales son los carcinomas de pulmón y mama, aunque muchas otras neoplasias, incluidos carcinomas digestivos, melanomas malignos y neoplasias hematopoyéticas, también metastatizan hacia este órgano.

Insuficiencia suprarrenal secundaria

Cualquier trastorno en el hipotálamo y la hipófisis, como el cáncer metastásico, la infección, el infarto o la radiación, que reduzca tanto las concentraciones de ACTH como para producir un síndrome de hiposuprarrenalismo tendrá similitudes con la enfermedad de Addison. En la *afección secundaria*, no se observa la *hiperpigmentación* de la enfermedad de Addison primaria, porque la concentración de hormona melanótrópica es baja (descrito más adelante). La deficiencia de ACTH puede presentarse de forma aislada, pero en algunos casos tan solo forma parte de un panhipopituitarismo, asociado a deficiencias de múltiples hormonas tróficas. En pacientes con enfermedad primaria, las concentraciones de ACTH sérica pueden ser normales, pero la destrucción de la corteza suprarrenal no permite una respuesta a la administración de ACTH exógena en forma de un aumento

de las concentraciones de cortisol plasmático. Por el contrario, la insuficiencia suprarrenal secundaria se caracteriza por concentraciones ACTH sérica bajas y por un rápido incremento de las de cortisol plasmático en respuesta a la administración de ACTH.

MORFOLOGÍA

El aspecto de las glándulas suprarrenales varía con la causa de insuficiencia suprarrenal. En el **hiposuprarrenalismo secundario**, las glándulas suprarrenales están reducidas a estructuras pequeñas y aplanadas que, generalmente, tienen un color amarillento debido a la presencia de una pequeña cantidad de lípidos residuales. Un pequeño borde uniforme de corteza atrófica amarillenta rodea una médula central intacta. Histológicamente, se observa la atrofia de las células corticales con pérdida de lípidos citoplásmicos, sobre todo en las zonas fasciculada y reticular. La **suprarrenalitis autoinmunitaria primaria** se caracteriza por unas glándulas irregularmente retraídas, que pueden ser difíciles de diferenciar del tejido adiposo suprarrenal. Histológicamente, la corteza solo contiene unas pocas células corticales residuales en una red colapsada de tejido conjuntivo. Suele aparecer un infiltrado linfocitario variable en la corteza y puede extenderse hacia la médula adyacente (fig. 19-40). Por otro lado, la médula está conservada. En los casos de **tuberculosis o enfermedades fúngicas**, la estructura suprarrenal está borrada por una reacción inflamatoria granulomatosa idéntica a la que se encuentra en otras localizaciones afectadas por la infección. Cuando el hiposuprarrenalismo está provocado por un carcinoma metastásico, las glándulas suprarrenales se encuentran agrandadas y la arquitectura que presentan en condiciones normales aparece alterada como consecuencia de la neoplasia infiltrante.

Características clínicas

En general, las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal no se hacen evidentes hasta que al menos el 90% de la corteza suprarrenal está afectada. Con frecuencia, entre las manifestaciones iniciales se encuentran debilidad progresiva y astenia fácil, que los pacientes pueden referir como quejas inespecíficas. Los *trastornos digestivos* son frecuentes y entre ellos están anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y diarrea. En los individuos con una enfermedad suprarrenal primaria, el incremento de la concentración de la hormona precursora de ACTH estimula los melanocitos, lo que provoca una *hiperpigmentación* secundaria de la piel y de las superficies mucosas. La cara, las axilas, los pezones,

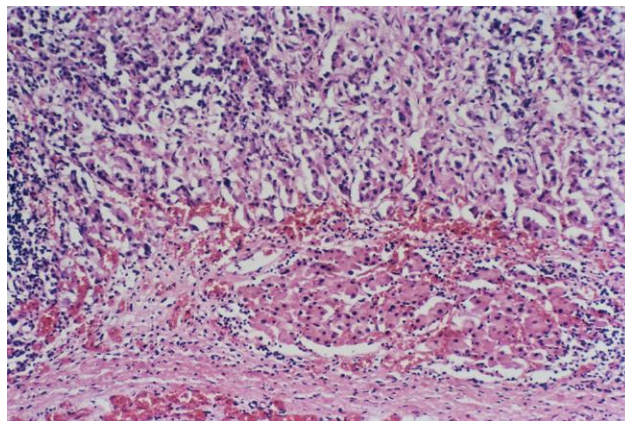


Figura 19-40 Suprarrenalitis autoinmunitaria. Además de la pérdida de todas las células, a excepción de una fina banda de células corticales, también se observa un extenso infiltrado de células mononucleares.

las aréolas y el periné son zonas frecuentes de hiperpigmentación. Por el contrario, la hiperpigmentación no se observa en individuos que presentan una insuficiencia suprarrenal secundaria. La reducción de la actividad de los mineralocorticoides (aldosterona) en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria produce retención de potasio y pérdida de sodio con las consecuentes *hiperpotasemia*, *hiponatremia*, *depleción de volumen* e *hipotensión*; por el contrario, el hiposuprarrenalismo secundario se caracteriza por unas concentraciones deficientes de cortisol y andrógenos, pero con una síntesis de aldosterona normal o casi normal. En ocasiones, puede producirse hipoglucemia como resultado del déficit de glucocorticoides y de la alteración de la gluconeogénica. Las situaciones de estrés, como las infecciones, los traumatismos o los procedimientos quirúrgicos, pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda en estos pacientes, manifestada por vómitos incoercibles, dolor abdominal, hipotensión, coma y colapso vascular. La muerte puede producirse de forma rápida si no se inicia tratamiento con corticoides de forma inmediata.

RESUMEN

Insuficiencia suprarrenal (hiposuprarrenalismo)

- La insuficiencia suprarrenal primaria puede ser aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o crónica (enfermedad de Addison).
- En Occidente, la insuficiencia suprarrenal crónica es secundaria, principalmente, a una suprarrenalitis autoinmunitaria, que se presenta en el contexto de dos síndromes poliendocrinos autoinmunitarios: APS I (causado por mutaciones el gen *AIRE*) o APS2.
- Las otras causas de hiposuprarrenalismo crónico son la tuberculosis y las infecciones producidas por patógenos oportunistas asociados al virus de la inmunodeficiencia humana y a tumores metastásicos en las glándulas suprarrenales.
- Habitualmente, los pacientes refieren cansancio, debilidad y trastornos digestivos. La insuficiencia suprarrenal primaria también se caracteriza por concentraciones elevadas de ACTH con pigmentación cutánea asociada.

NEOPLASIAS CORTICOSUPRARRENALES

Por lo comentado sobre la hiperfunción suprarrenal, es evidente que las neoplasias suprarrenales funcionales pueden ser responsables de cualquiera de las diversas formas de hipersuprarrenalismo. Mientras que los adenomas funcionales se asocian con mayor frecuencia a hiperaldosteronismo y síndrome de Cushing, los carcinomas son, más habitualmente, neoplasias virilizantes. Sin embargo, no todas las neoplasias corticosuprarrenales elaboran hormonas esteroideas. La determinación de si una neoplasia cortical es funcional o no se basa en la valoración clínica y en la medición de sus hormonas y metabolitos en el laboratorio.

MORFOLOGÍA

Los **adenomas corticosuprarrenales** fueron descritos en el primer apartado de esta sección, «Hiperfuncionismo y síndrome de Cushing». La mayoría de los adenomas corticales no producen hiperfunción y son hallazgos casuales en el momento de la autopsia o mediante estudios de imagen abdominal por causas no relacionadas. De hecho, la denominación de «**incidentaloma suprarrenal**» se ha mantenido en el léxico médico para des-



Figura 19-41 Carcinoma suprarrenal. El tumor reduce el tamaño del riñón y comprime el polo superior del mismo. Es muy hemorrágico y necrótico.

cribir estos tumores descubiertos incidentalmente. La superficie de corte de los adenomas suele ser de color amarillo o pardo-amarillento debido a la presencia de lípidos dentro de las células neoplásicas (v. fig. 19-37). Como norma general, son pequeños, con un diámetro medio de 1-2 cm. Microscópicamente, los adenomas están compuestos de células similares a las de la corteza suprarrenal normal. El núcleo tiende a ser pequeño, con algunos grados de pleomorfismo, incluso en las lesiones benignas (**atipia endocrina**). El citoplasma de las células neoplásicas puede ser eosinófilo o vacuolado, en función de su contenido en lípidos. La actividad mitótica es, generalmente, poco evidente.

Los **carcinomas corticosuprarrenales** son neoplasias infrecuentes que pueden aparecer a cualquier edad, incluso en la infancia. Dos causas raras congénitas de carcinomas corticales suprarrenales son los síndromes de Li-Fraumeni (v. capítulo 5) y de Beckwith-Wiedemann (v. capítulo 6). En la mayoría de los casos, los carcinomas corticosuprarrenales son lesiones grandes invasivas que sobrepasan la glándula suprarrenal nativa. Al corte, típicamente, los carcinomas corticosuprarrenales son lesiones abigarradas y mal delimitadas, y que contienen áreas de necrosis, hemorragia y cambios quísticos (fig. 19-41). Microscópicamente, pueden estar compuestos por células bien diferenciadas, similares a las observadas en los adenomas corticales, o células pleomorfas, que pueden ser difíciles de distinguir de las que se observan en los carcinomas metastásicos indiferenciados de la glándula suprarrenal (fig. 19-42). Los cánceres suprarrenales

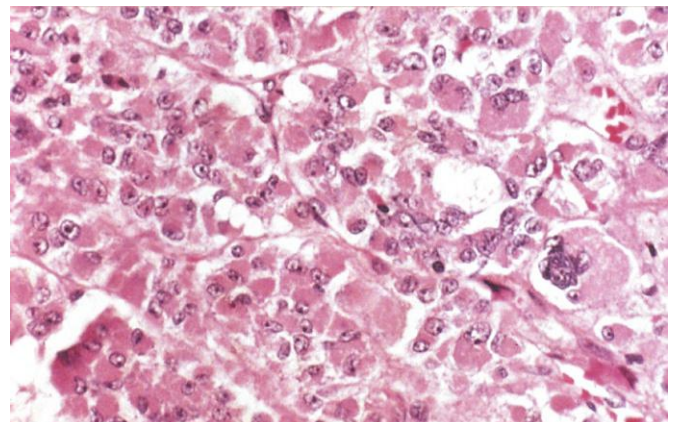


Figura 19-42 Carcinoma suprarrenal con anaplasia importante.

muestran una gran tendencia a invadir las venas suprarrenal y cava, y los vasos linfáticos. Las metástasis hacia los ganglios regionales y periaórticos son frecuentes, así como la diseminación hematológica a distancia hacia los pulmones u otras vísceras.

Las metástasis óseas son infrecuentes. La supervivencia mediana de los pacientes es de 2 años. Cabe destacar que los carcinomas metastásicos de la corteza suprarrenal son significativamente más habituales que el carcinoma corticosuprarrenal primario.

MÉDULA SUPRARRENAL

La médula suprarrenal es embriológica, funcional y estructuralmente diferente a la corteza suprarrenal. Está poblada por células procedentes de la cresta neural (*células cromafines*) y sus células de soporte (sustentaculares). Las células cromafines, así llamadas por su color pardo-negruzco tras su exposición al dicromato potásico, sintetizan y secretan catecolaminas en respuesta a señales procedentes de las fibras nerviosas preganglionares en el sistema nervioso simpático. Similares grupos celulares están distribuidos a lo largo del cuerpo en el sistema paraganglionar extrasuprarrenal. Las enfermedades más importantes de la médula suprarrenal son las neoplasias, entre las que se encuentran tanto las neuronales (incluidos neuroblastomas y tumores de células maduras ganglionares), como las compuestas por células cromafines (feocromocitomas).

TUMORES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

Feocromocitoma

Los feocromocitomas son neoplasias compuestas por células cromafines que, como sus homólogas no neoplásicas, sintetizan y liberan catecolaminas y, en algunos casos, otras hormonas peptídicas. Estos tumores tienen bastante importancia porque, aunque son infrecuentes, dan lugar a una hipertensión corregible quirúrgicamente (al igual que los adenomas secretores de aldosterona).

Generalmente, los feocromocitomas siguen «la regla de los 10»:

- El 10% de los feocromocitomas son extrasuprarrenales y se presentan en lugares como el órgano de Zuckerkindl y el cuerpo carotídeo, donde suelen denominarse paragangliomas más que feocromocitomas.
- El 10% de los feocromocitomas suprarrenales son bilaterales; esta cifra representa más del 50% de los casos que se asocian a síndromes familiares.
- El 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos, aunque la hipertensión asociada representa una complicación grave y potencialmente mortal, incluso en los tumores «benignos». La malignidad franca es más frecuente en las neoplasias de localización extrasuprarrenal.
- Una de las reglas «tradicionales» del 10% que se ha modificado es la relacionada con los casos familiares, ya que en la actualidad sabemos que *hasta el 25% de las personas que tienen feocromocitomas y paragangliomas son portadoras de una mutación de la línea germinal* en uno de al menos seis genes conocidos, incluidos *RET*, que causa los síndromes MEN de tipo 2 (descritos más adelante); *NF1*, que origina la neurofibromatosis de tipo 1 (v. capítulo 21); *VHL*, que provoca la enfermedad de von Hippel-Lindau (v. capítulos 13 y 22), y tres genes que codifican las correspondientes subunidades del complejo succinato deshidrogenasa (*SDHB*, *SDHC* y *SDHD*), que participa en la fosforilación oxidativa mitocondrial.

MORFOLOGÍA

Los feocromocitomas varían desde lesiones pequeñas circunscritas limitadas a la glándula suprarrenal a grandes masas hemorrágicas que pesan varios kilos. Al corte, los feocromocitomas pequeños son lesiones bien definidas y amarillentas que comprimen el tejido suprarrenal adyacente (fig. 19-43). Las lesiones mayores suelen ser hemorrágicas, necróticas y quísticas y, habitualmente, sobrepasan la glándula suprarrenal. La incubación del tejido fresco con soluciones de dicromato potásico vuelve al tumor de un color marrón, como se ha descrito antes.

Microscópicamente, los feocromocitomas están compuestos por células cromafines, poligonales y fusiformes, y por sus células de soporte, compartimentadas en pequeños nidos o **bolas de células** (*zellballen*) con una rica red vascular (fig. 19-44). El citoplasma de las células neoplásicas con frecuencia tiene un fino aspecto granular, que se pone de relieve con distintas tinciones de plata, por la presencia de gránulos que contienen catecolaminas. La microscopía electrónica muestra un número variable de gránulos electrodensos unidos a la membrana que representan catecolaminas y, a veces, otros péptidos. Con frecuencia, el

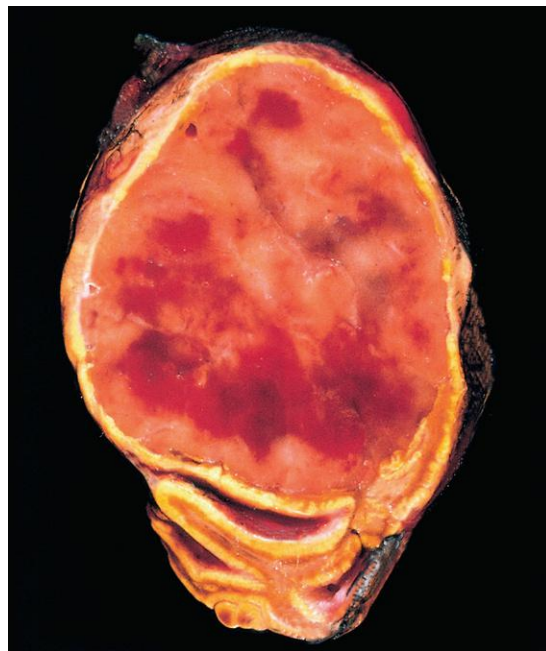


Figura 19-43 Feocromocitoma. El tumor se encuentra rodeado por una corteza adelgazada y muestra áreas de hemorragia. En la parte inferior se observa la glándula suprarrenal residual en forma de coma.

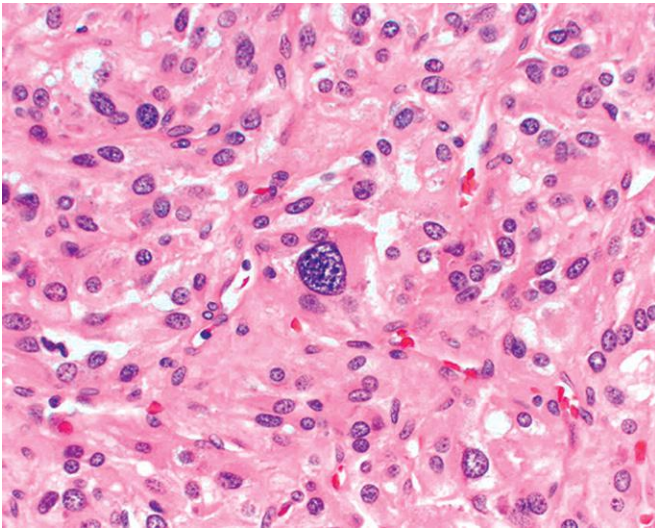


Figura 19-44 Microfotografía de un feocromocitoma que muestra los característicos nidos o bolas de células con citoplasma abundante (*zellballen*). En esta muestra no se ven los gránulos que contienen catecolaminas. No es infrecuente encontrar células pleomorfas, incluso en feocromocitomas biológicamente benignos y este criterio, por sí solo, no debe utilizarse como diagnóstico de malignidad.

núcleo de las células neoplásicas es bastante pleomorfo. La invasión capsular y vascular puede encontrarse en lesiones benignas y la presencia de figuras mitóticas *per se* no implica malignidad. **Por tanto, el diagnóstico definitivo de malignidad en los feocromocitomas se basa, principalmente, en la presencia de metástasis.** Estas pueden afectar a los ganglios linfáticos regionales, así como a localizaciones más distantes, como el hígado, los pulmones y huesos.

Características clínicas

La manifestación clínica dominante del feocromocitoma es la *hipertensión*. Típicamente, se describe como una elevación

brusca y precipitada de la presión arterial asociada a taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, temblor y sensación de aprehensión. Estos episodios también pueden cursar con dolor abdominal o torácico, náuseas y vómitos. En la práctica, *los episodios aislados paroxísticos de hipertensión ocurren únicamente en menos de la mitad de los individuos con feocromocitoma*. En cerca de dos tercios de los pacientes, la hipertensión se presenta en forma de elevación crónica mantenida de la presión arterial, aunque también puede haber hipertensión lábil. Independientemente de que sea mantenida o episódica, la hipertensión se asocia a un incremento del riesgo de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y renal, y accidentes cerebrovasculares. Se puede producir una muerte súbita cardíaca, probablemente secundaria a la irritabilidad miocárdica inducida por catecolaminas y arritmias ventriculares. En algunos casos, los feocromocitomas secretan otras hormonas, como ACTH y somatostatina, y pueden asociarse a características clínicas relacionadas con los efectos de estas o de otros péptidos hormonales. El diagnóstico analítico de los feocromocitomas se basa en la demostración de un incremento de la excreción urinaria de catecolaminas libres y sus metabolitos, como el ácido vanilmandélico y metanefrinas. El tratamiento de los feocromocitomas benignos aislados consiste en la extirpación quirúrgica. Las lesiones multifocales pueden precisar tratamiento médico a largo plazo para la hipertensión.

Neuroblastoma y otras neoplasias neuronales

El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente de la infancia. Estas neoplasias se presentan con mayor frecuencia en los primeros 5 años de vida y pueden originarse durante la lactancia. Los neuroblastomas pueden aparecer en cualquier localización del sistema nervioso simpático y, ocasionalmente, dentro del cerebro, pero son más frecuentes en el abdomen; la mayoría de los casos se desarrollan en la médula suprarrenal o en los ganglios simpáticos retroperitoneales. La mayor parte de los neuroblastomas son esporádicos, aunque también pueden presentarse casos familiares. Estos tumores se describen en el capítulo 6, junto con otras neoplasias pediátricas.

SÍNDROMES DE NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES

Los síndromes MEN son un grupo de enfermedades congénitas caracterizadas por lesiones proliferativas (hiperplasias, adenomas y carcinomas) en múltiples órganos endocrinos. Al igual que otros trastornos neoplásicos heredados (v. capítulo 5), los tumores endocrinos asociados a síndromes MEN tienen ciertas características diferenciales que contrastan con sus homólogos esporádicos:

- Estos tumores se presentan a una *edad más temprana* que los cánceres esporádicos.
- Aparecen en *múltiples órganos endocrinos, ya sea de forma sincrónica o metacrónica*.
- Incluso en un órgano, los tumores son, con frecuencia, multifocales.
- Normalmente, las neoplasias vienen precedidas por un *estado asintomático de hiperplasia endocrina* que afecta a la célula de origen del tumor (p. ej., los pacientes con MEN-2 presentan, prácticamente en todos los casos, hiperplasia de linfocitos C en el parénquima tiroideo adyacente a los carcinomas medulares de la glándula tiroidea).
- Estos tumores, generalmente son más *agresivos y recidivantes* que los casos de neoplasias endocrinas similares que se presentan de forma esporádica.

Aclarar las bases genéticas de los síndromes MEN y aplicar este conocimiento a la toma de decisiones terapéuticas ha sido uno de los éxitos de la investigación sobre la traducción. A continuación, se describen las características más destacables de los síndromes MEN.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo I

El MEN de tipo 1 es un trastorno hereditario autosómico dominante. El gen (*MEN1*) se localiza en el 11q13 y es un gen supresor tumoral. Por tanto, la inactivación de ambos alelos del mismo es la base de la carcinogénesis. Entre los órganos habitualmente afectados están la glándula paratiroidea, el páncreas y la glándula pituitaria —«las tres P»—.

- **Glándula paratiroidea:** el hiperparatiroidismo primario es la manifestación más frecuente de los síndromes MEN-1 (80-95% de los pacientes) y es la primera manifestación del trastorno en la mayoría de los casos, y en casi todos los pacientes se detecta a los 40-50 años de edad. Las anomalías paratiroides comprenden tanto la hiperplasia como los adenomas.
- **Páncreas:** los tumores endocrinos del páncreas son la principal causa de muerte en los síndromes MEN-1. Normalmente, estos tumores son agresivos y se manifiestan con una enfermedad metastásica. No es raro encontrar múltiples «microadenomas» dispersos por todo el páncreas junto a una o dos lesiones dominantes. A menudo, los tumores endocrinos del páncreas son funcionales (es decir, segregan hormonas). El síndrome de Zollinger-Ellison, asociado a gastrinomas, y la hipoglucemia, relacionada con los insulinoomas, son las manifestaciones endocrinas habituales. Los gastrinomas asociados a síndrome MEN-1 tienen muchas más probabilidades de localizarse en el duodeno que en el páncreas.
- **Hipófisis:** el tumor hipofisario más frecuente en pacientes con MEN-1 es un macroadenoma secretor de prolactina. En algunos casos, se desarrolla acromegalia asociada a tumores secretores de somatotropina.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

Los síndromes MEN de tipo 2 comprenden, en realidad, dos grupos diferenciados de trastornos que se unifican por la aparición de mutaciones activadoras (es decir, con ganancia de función) del protooncogén *RET* en el lugar cromosómico 10q11.2. En los síndromes MEN-2 se ha reconocido una intensa *correlación entre genotipo y fenotipo*, y las diferencias en los patrones de mutación son responsables de las características variables de los dos subtipos. Los síndromes MEN-2 se heredan siguiendo un patrón autosómico dominante.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A

Los órganos afectados habitualmente en el síndrome MEN de tipo 2A son:

- **Glándula tiroidea:** el carcinoma medular de esta localización se desarrolla prácticamente en todos los casos no tratados y los tumores suelen presentarse en las primeras dos décadas de la vida. Habitualmente, las neoplasias son multifocales y se pueden encontrar focos de hiperplasia de linfocitos C en la glándula tiroidea adyacente. El *cáncer medular de la glándula tiroidea familiar* es una variante del síndrome MEN-2A, caracterizado por cáncer medular de la glándula tiroidea pero no por las demás manifestaciones características que se han mencionado. En comparación con el síndrome MEN-2, el carcinoma medular familiar suele aparecer a una edad más avanzada y sigue una evolución menos activa.
- **Médula suprarrenal:** los feocromocitomas suprarrenales aparecen en el 50% de los pacientes. Por fortuna, no más del 10% de estos tumores son malignos.
- **Glándula paratiroidea:** aproximadamente el 10-20% de los pacientes desarrollan hiperplasia de la glándula paratiroidea con manifestaciones de hiperparatiroidismo primario.

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B

Los pacientes con MEN-2B albergan una mutación característica de *RET* de la línea germinal que implica el cambio de un solo aminoácido. Los órganos afectados habitualmente comprenden

la glándula tiroidea y la médula suprarrenal. El espectro de la enfermedad en estas localizaciones es similar al del síndrome MEN-2A, con las diferencias siguientes:

- El hiperparatiroidismo primario no aparece en los pacientes con MEN-2B.
- Las manifestaciones extraendocrinas se observan, de forma característica, en pacientes con MEN-2B. Entre ellas se encuentran los ganglioneuromas de localizaciones mucosas (tubo digestivo, labios, lengua) y un *hábito marfanoide*, en el que los huesos demasiado largos del esqueleto axial confieren un aspecto similar al observado en el síndrome de Marfan (v. capítulo 6).

Antes del desarrollo de las pruebas genéticas, los familiares de los individuos con síndromes MEN-2 eran evaluados con pruebas bioquímicas realizadas anualmente, que, con frecuencia, carecían de sensibilidad. Actualmente, las pruebas genéticas habituales identifican los portadores de la mutación *RET* de forma precoz y más fiable entre los familiares de pacientes con MEN-2; *todas las personas portadoras de mutaciones en la línea germinal de RET deberían ser sometidas a una tiroidectomía profiláctica para prevenir el desarrollo de carcinomas medulares*.

BIBLIOGRAFÍA

- Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC: The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat Rev Endocrinol* 7:25, 2011. [Revisión exhaustiva de la función del gen AIRE, cuyas mutaciones son responsables de la suprarrenalitis autoinmunitaria y de otras manifestaciones de APS1.]
- Almeida MQ, Stratakis CA: Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet* 203:30, 2010. [Revisión a cargo de expertos del espectro de tumores observados en varios subtipos de tumores MEN.]
- Bahn RS: Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362:726, 2010. [Artículo muy bien perfilado sobre los mecanismos patógenos y el tratamiento de las manifestaciones oculares de la enfermedad de Graves.]
- Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G: Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 464:1293, 2010. [Revisión bien documentada de varios aspectos de la diabetes de tipo 1.]
- Cibas ES: Fine-needle aspiration in the work-up of thyroid nodules. *Otolaryngol Clin North Am* 43:257, 2010. [Revisión de la técnica más utilizada para el diagnóstico de nódulos tiroideos, realizada por un experto en la histopatología y citología de esta enfermedad.]
- Donath MY, Shoelson SE: Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011. [Revisión bien documentada de los mecanismos de la inflamación que conducen a la disfunción de las células β y a la resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2.]
- Ekeblad S: Islet cell tumors. *Adv Exp Med Biol* 654:771, 2010. [Revisión exhaustiva de los tumores neuroendocrinos del páncreas, incluidas sus características genéticas, histopatológicas y clínicas.]
- Klibanski A: Clinical practice: prolactinomas. *N Engl J Med* 362:1219, 2010. [Revisión actualizada del subtipo más frecuente de los adenomas hipofisarios.]
- Leavy O: IAPP stokes the pancreatic fire. *Nat Rev Immunol* 10:748, 2010. [Revisión que resalta la participación en la patogenia del amiloide de los islotes al agravar la disfunción de las células β en la diabetes de tipo 2.]
- Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 371:1800, 2008. [Resumen muy bien perfilado de los mecanismos patógenos que influyen en el riesgo cardiovascular, uno de los factores más importantes que contribuyen a la mortalidad en la diabetes de tipo 2.]
- McCarthy MI: Genomics, type 2 diabetes and obesity. *N Engl J Med* 363:2339, 2010. [Resumen de los locus «diabetógenos» principales de la diabetes de tipo 2.]
- Michels AW, Eisenbarth GS: Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 125:S226, 2010. [Revisión extensa y bien redactada sobre las enfermedades endocrinas de mecanismo inmunitario, incluidas varias de las que se describen en este capítulo.]
- Nieman LK: Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 95:4106, 2010. [Revisión exhaustiva de las lesiones suprarrenales que, cada vez con más frecuencia, se identifican de forma casual debido al mayor uso de técnicas de imagen sensibles.]

- Pivonello R, DeMartino MC, DeLeo M: Cushing syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:135, 2008. [Revisión clínica concisa de las causas y manifestaciones del síndrome de Cushing.]
- Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: Lipid-induced insulin resistance: unraveling the mechanism. *Lancet* 75:2267, 2010. [Revisión meticulosa del «eje tejido adiposo-insulina», que es uno de los de mayor influencia en la diabetes de tipo 2.]
- Silverberg SJ, Bilzekian JP: The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:494, 2006. [Revisión antigua, pero aún excelente, del hiperparatiroidismo primario.]
- Tomer Y, Huber A: The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 32:231, 2009. [Revisión excelente de las contribuciones genéticas y medioambientales a la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias de la glándula tiroidea, incluidas la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto.]
- Xing M: Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/ Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid* 20:697, 2010. [Revisión exhaustiva de una de las vías más relacionadas con las neoplasias foliculares de la glándula tiroidea.]

Página deliberadamente en blanco

Tumores de hueso, articulaciones y tejidos blandos

ÍNDICE DE CAPÍTULO

HUESOS 765

Trastornos congénitos del hueso y del cartílago 767

Osteogenia imperfecta 767

Acondroplasia y enanismo tanatofórico 767

Osteopetrosis 767

Enfermedades adquiridas del hueso 768

Osteoporosis 768

Enfermedad de Paget (osteítis deformante) 770

Raquitismo y osteomalacia 771

Hiperparatiroidismo 771

Fracturas 772

Osteonecrosis (necrosis avascular) 773

Osteomielitis 773

Osteomielitis piógena 773

Osteomielitis tuberculosa 774

Tumores óseos 774

Tumores formadores de hueso 775

Tumores formadores de cartílago 777

Tumores fibrosos y fibroóseos 779

Otros tumores óseos 780

ARTICULACIONES 782

Artritis 782

Artrosis 782

Artritis reumatoide 784

Artritis reumatoide juvenil 786

Espondiloartropatías seronegativas 786

Gota 786

Seudogota 789

Artritis infecciosa 789

Tumores y lesiones seudotumorales articulares 790

Gangliones y quistes sinoviales 790

Tumor de células gigantes de la tenosinovia 790

TEJIDOS BLANDOS 791

Tumores del tejido adiposo 792

Lipoma 792

Liposarcoma 792

Tumores y lesiones seudotumorales fibrosos 793

Proliferaciones reactivas 793

Fibromatosis 793

Fibrosarcoma 794

Tumores fibrohistiocíticos 794

Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma) 794

Sarcoma fibroblástico pleomorfo/sarcoma indiferenciado pleomorfo 794

Tumores del músculo esquelético 794

Rabdomiosarcoma 794

Tumores del músculo liso 795

Leiomioma 795

Leiomiosarcoma 795

Sarcoma sinovial 795

El aparato musculoesquelético y sus conexiones nerviosas integradas permiten la locomoción del cuerpo humano. Además de proporcionar fulcros y palancas contra los que los músculos se contraen y producen el movimiento, el esqueleto es fundamental para la homeostasis mineral (en particular, del calcio) y también protege las vísceras y aporta al entorno propicio para el desarrollo de células madre hematopoyéticas y mesenquimatosas. Las enfermedades de huesos y articulaciones comprenden un gran número de afecciones que varían

desde tumores óseos benignos y de tejidos blandos localizados, como el osteocondroma y el lipoma, respectivamente, hasta trastornos generalizados como la osteoporosis y la osteogenia imperfecta. En este capítulo comentaremos en primer lugar algunas de las afecciones más frecuentes que afectan a huesos y articulaciones, para pasar a continuación a comentar los tumores que se originan en los distintos tejidos blandos del organismo. Las enfermedades de los músculos y nervios periféricos se comentan en el capítulo 21.

HUESOS

El sistema esquelético está formado por 206 huesos de tamaño y forma variables que están interconectados en una serie de articulaciones que permiten una amplia variedad de movimientos y proporcionan la estabilidad estructural. Los huesos están formados por un tipo único de tejido conjuntivo mineralizado con una mezcla definida de matriz orgánica (35%) y elementos

inorgánicos (65%). El componente mineral inorgánico está formado, principalmente, por hidroxiapatita de calcio $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, un mineral que proporciona al hueso fuerza y dureza, y actúa como reserva del 99% del calcio, del 85% del fósforo, y del 65% del sodio y del magnesio de nuestro cuerpo. El componente orgánico consiste en células del hueso y osteoide

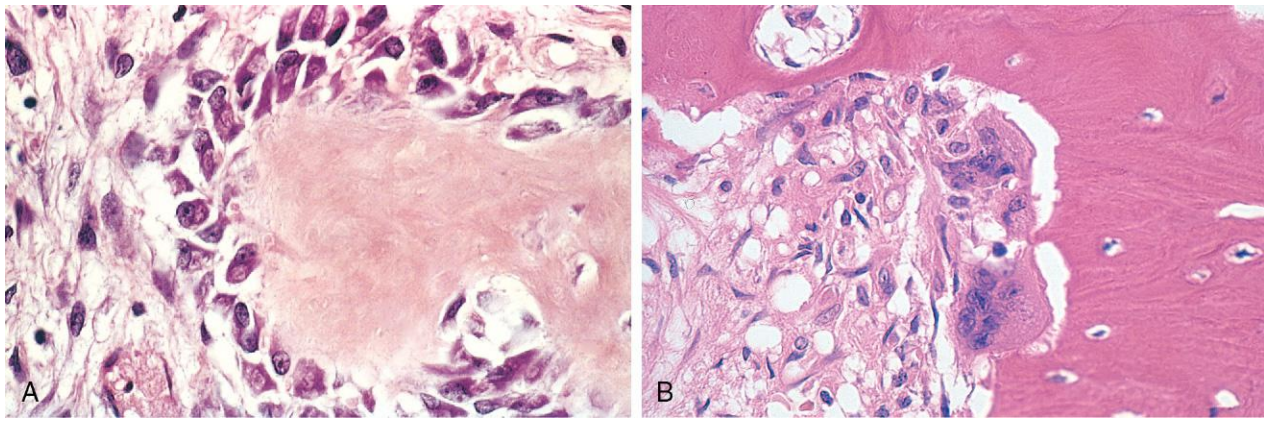


Figura 20-1 Células del hueso. **A.** Osteoblastos activos que sintetizan las proteínas de la matriz ósea. Las células fusiformes circundantes son células madre óseas. **B.** Dos osteoclastos reabsorben el hueso. Los núcleos azules más pequeños rodeados por un halo transparente en el hueso laminar rosa denso son osteocitos en sus lagunas individuales.

proteináceo. Las células formadoras de hueso son osteoblastos y osteocitos, mientras que las estirpe de células que digieren el hueso comprende células precursoras de los osteoclastos y osteoclastos funcionales maduros (fig. 20-1).

Para una persona leiga en la materia, el hueso aparece como un tejido estable e inerte, pero, en realidad, es una estructura muy dinámica y está sometida a una constante degradación y renovación, un proceso que se denomina *remodelado*. Los efectos netos del mismo pueden consistir en el mantenimiento, en la pérdida o en el depósito de hueso, de forma que el equilibrio se mantiene mediante la actividad relativa de los osteoblastos, que depositan el hueso, y de los osteoclastos, que lo reabsorben (fig. 20-1, A y B). Como cabría imaginar, la actividad de osteoblastos y osteoclastos está perfectamente regulada y estrictamente integrada en circunstancias normales, tanto mediante conexiones entre esos dos tipos de células y los factores circulantes que modifican su actividad, como mediante la vitamina D y la hormona paratiroidea (PTH).

Entre los factores locales que regulan el remodelado óseo, los más importantes son el activador del receptor del factor nuclear κB (RANK), el ligando RANK (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) (fig. 20-2). El RANK, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), se expresa en las membranas celulares de los preosteoclastos y osteoclastos maduros. Su ligando, RANKL, se expresa en los osteoblastos y en las células del estroma medular. La estimulación del RANK por el RANKL provoca la activación del factor de transcripción NF- κB , que dirige la expresión de genes que estimulan la formación, fusión, diferenciación, función y supervivencia de los osteoclastos. La producción de RANKL es regulada en presencia de factores que estimulan la actividad de los osteoclastos. Las acciones del RANKL pueden ser bloqueadas en presencia de otro miembro de la familia de receptores del TNF, OPG, que es un receptor «descodificador» producido por varios tejidos, incluidos el hueso, las células medulares hematopoyéticas y las células inmunitarias. La OPG se une competitivamente al RANKL, con lo que impide su interacción con RANK. La producción de OPG está regulada por señales similares a las que estimulan el RANKL; por tanto, ambas moléculas permiten que los osteoblastos y las células del estroma controlen el desarrollo y la actividad de los osteoclastos, al mismo tiempo que proporcionan un mecanismo para que una amplia variedad de mediadores biológicos (hormonas, citocinas y factores de crecimiento) influyan en la homeostasis del tejido óseo y de la masa ósea.

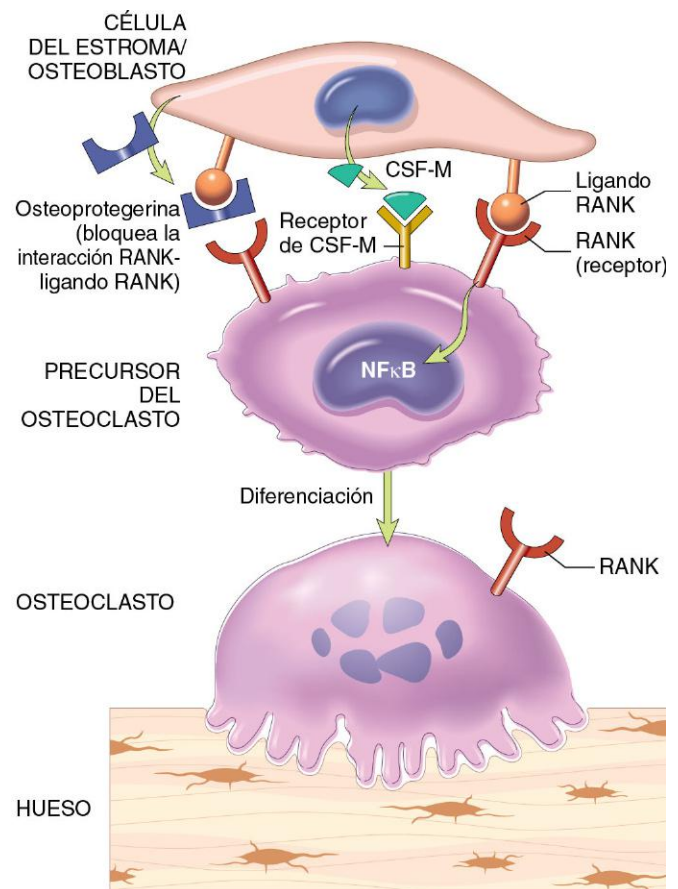


Figura 20-2 Mecanismos paracrinicos que regulan la formación y la función de los osteoclastos. Estos proceden de las mismas células madre que producen los macrófagos. Los receptores del activador del receptor del factor nuclear κB (RANK) en los precursores de los osteoclastos se unen al ligando RANK (RANKL) que se expresa en los osteoblastos y en las células del estroma medular. Junto al factor estimulante de las colonias de macrófagos (CSF-M), la interacción RANK-RANKL dirige la diferenciación de los osteoclastos funcionales. Las células del estroma también segregan osteoprotegerina (OPG), que actúa como receptor descodificador de RANKL e impide su unión en el receptor RANK en los precursores de los osteoclastos. En consecuencia, la OPG previene la reabsorción ósea al inhibir la diferenciación del osteoclasto.

Las enfermedades primarias y secundarias del hueso son variadas, y muchas se han clasificado en este capítulo en función del defecto biológico o el proceso patológico que producen.

TRASTORNOS CONGÉNITOS DEL HUESO Y DEL CARTÍLAGO

Los trastornos congénitos del esqueleto son variados y, en función del defecto resultante, se manifiestan a distintas edades. Los más graves producen anomalías del desarrollo que son evidentes desde las primeras etapas de la osteogénesis.

- Las anomalías del desarrollo secundarias a problemas localizados en la migración de las células mesenquimatosas y en la formación de condensaciones se denominan *disostosis*; pueden afectar a un solo hueso o a grupos de huesos, y es posible que sean consecuencia de mutaciones de genes de secuencias homeóticas específicos. Las lesiones más frecuentes consisten en *aplasia* (p. ej., ausencia congénita de un dedo o una costilla), formación de huesos extranumerarios (p. ej., dedos o costillas supernumerarios) y fusión anómala de huesos (p. ej., cierre prematuro de las suturas craneales o fusión congénita de las costillas). Tales malformaciones pueden producirse como lesiones aisladas esporádicas o como componentes de un síndrome más complejo.
- Las mutaciones que interfieren en la formación y el crecimiento del hueso o del cartílago, o las que lo hacen en el mantenimiento de los componentes habituales de la matriz tienen efectos más difusos. Estos trastornos se denominan *displasias* — más específicamente, *osteodisplasias* y *condrodisplasias* —. En este contexto, la *displasia* consiste en un crecimiento anómalo y no implica que sean lesiones precancerosas, como sucede en otros tejidos (v. capítulo 5). Se conocen más de 350 variedades, de los que solo se describirán algunos ejemplos.
- Otros trastornos metabólicos genéticos que normalmente no son considerados enfermedades óseas primarias (p. ej., mucopolisacaridosis como el síndrome de Hurler) también afectan a la matriz ósea. Tales afecciones se comentan brevemente con otros trastornos genéticos en el capítulo 6.

Osteogénesis imperfecta

La *osteogénesis imperfecta* (OI), también conocida como la «enfermedad de los huesos de cristal», consiste, en realidad, en un conjunto de trastornos genéticos causados por la síntesis defectuosa del colágeno de tipo I. Al ser este un componente principal de la matriz extracelular en otras partes del organismo, también se presenta con numerosas manifestaciones extraesqueléticas (que afectan a la piel, las articulaciones, los dientes y los ojos, por ejemplo). Típicamente, las mutaciones que subyacen en la OI afectan a las secuencias codificadoras de las cadenas α_1 o α_2 del colágeno de tipo I. Como la síntesis de colágeno y su exportación fuera de la célula requieren la formación de una hélice triple completa e intacta, cualquier defecto primario de una cadena de colágeno tiende a alterar toda la estructura y provoca su degradación prematura (un ejemplo de *mutación negativa dominante*) (v. capítulo 6). En consecuencia, la mayoría de los defectos se manifiestan como trastornos autosómicos dominantes y se pueden asociar a malformaciones graves. No obstante, el espectro de intensidades es muy amplio, y las mutaciones que producen un colágeno cualitativamente normal pero en concentraciones reducidas, en general, dan lugar a manifestaciones más leves.

La anomalía fundamental de todas las formas de OI es la presencia de una cantidad excesivamente baja de hueso, lo que provoca una fragilidad ósea extrema. Se reconocen cuatro subtipos. La variante de tipo II es siempre mortal intraútero o en el parto inmediato, como consecuencia de las múltiples fracturas que se producen antes del parto. Por el contrario, los pacientes con OI de tipo I tienen una vida de duración normal, con un aumento solo pequeño de la tendencia a sufrir fracturas durante la infancia (con una frecuencia que disminuye después de la pubertad). El hallazgo clásico de las *escleróticas azules* en la OI de tipo I se atribuye al menor contenido en colágeno en la esclerótica, un defecto que causa una transparencia relativa que permite ver la coroides subyacente. La *pérdida de la audición* puede estar relacionada con un defecto de la conducción los huesos de los oídos medio e interno, y los *dientes son deformes y pequeños* como consecuencia de la deficiencia de dentina.

Acondroplasia y enanismo tanatofórico

La *acondroplasia* es la forma más frecuente de enanismo. Se debe a mutaciones en el punto de activación del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (FGFR3), un receptor con actividad tirosina cinasa que transmite señales intracelulares. Las señales transmitidas por FGFR3 *inhiben* la proliferación y la función de los condrocitos de la placa de crecimiento; en consecuencia, se suprime el crecimiento de las placas epifisarias normales y la longitud de los huesos largos queda gravemente reducida. El trastorno puede ser hereditario, con un patrón autosómico dominante, pero muchos casos aparecen por mutaciones espontáneas nuevas.

La *acondroplasia* afecta a todos los huesos que se desarrollan mediante osificación endocranal. Los cambios más evidentes comprenden talla baja, acortamiento desproporcionado de la zona proximal de las extremidades, piernas arqueadas y abombamiento frontal con hipoplasia de la zona facial media. El cartílago de la placa de crecimiento está desorganizado e hipoplásico.

El *enanismo tanatofórico* es una variante mortal del enanismo, que afecta a 1 de cada 20.000 nacidos vivos (*tanatofórico* significa «que conduce a la muerte»). Esta enfermedad se debe a mutaciones de sentido equivocado o mutaciones puntuales que se localizan, con mayor frecuencia, en los dominios extracelulares de FGFR3. Los heterocigotos afectados presentan acortamiento extremo de las extremidades, abombamiento frontal del cráneo y un tórax muy pequeño, que es la causa de la insuficiencia respiratoria mortal que se presenta en el período perinatal.

Osteopetrosis

La *osteopetrosis* la conforman un grupo de trastornos genéticos poco frecuentes caracterizados por la reabsorción ósea defectuosa mediada por osteoclastos. La *osteopetrosis* (literalmente, «trastorno con huesos que son como piedras») es una denominación adecuada, ya que los huesos son densos y sólidos como piedras. Paradójicamente, como el metabolismo está disminuido, el tejido óseo persistente se debilita con el tiempo y predispone a romperse tan fácilmente como un trozo de tiza. Se conocen algunas variantes, de las cuales las dos más frecuentes son una forma autosómica dominante del adulto con manifestaciones clínicas leves y una forma autosómica recesiva infantil, con un fenotipo grave o mortal.

Los defectos que provocan osteopetrosis se clasifican en los que presentan alteración de la función de los osteoclastos y los que interfieren en la formación y en la diferenciación de los osteoclastos. En muchos casos, se desconoce la naturaleza

concreta de la disfunción de los osteoclastos. No obstante, las anomalías se han podido identificar en algunos casos y consisten en deficiencia de la anhidrasa carbónica II y de la bomba de protones, y defecto del canal de cloruro. Todas ellas interfieren en la capacidad de reabsorción ósea por los osteoclastos. Un modelo de ratón de osteopetrosis se debe a mutaciones en el factor estimulante de las colonias de monocitos (CSF-M), necesario para que se produzca la diferenciación de los osteoclastos, pero no se ha identificado un defecto comparable en el ser humano.

Además de las fracturas, los pacientes con osteopetrosis con frecuencia presentan parálisis de pares craneales (debido a la compresión de los nervios dentro de los agujeros craneales disminuidos de tamaño), infecciones de repetición por el menor tamaño y actividad de la médula, y hepatoesplenomegalia, causada por la hematopoyesis extramedular como consecuencia de la disminución del espacio medular. Morfológicamente, la esponjosa primaria, que suele eliminarse durante el crecimiento, persiste llenando la cavidad medular y el hueso se deposita en cantidades crecientes, entremezclado en la estructura. Como los osteoclastos derivan de los precursores medulares de los monocitos, el trasplante de células madre hematopoyéticas constituye una forma prometedora de repoblar a los receptores con células madre capaces de diferenciarse en osteoclastos plenamente funcionales. De hecho, muchas de las anomalías óseas parecen ser reversibles cuando se aportan células precursoras normales.

RESUMEN

Trastornos congénitos del hueso y el cartílago

- Las anomalías de un hueso o de un grupo de huesos se denominan *disostosis* y pueden dar lugar a la ausencia de huesos, huesos supernumerarios o huesos mal fusionados. Algunas de ellas son consecuencia de mutaciones de los genes de secuencias homeóticas que afectan a la migración localizada y a la condensación de células mesenquimatosas primitivas.
- Las anomalías en la organogenia del hueso o del cartílago se denominan *displasias* y pueden deberse a mutaciones que afectan a las vías de transducción de la señal o a los componentes de la matriz extracelular:
 - La acondroplasia y el enanismo tanatóforico se presentan como consecuencia de la activación constitutiva del FGFR3, que da lugar a la síntesis defectuosa del cartílago en las placas de crecimiento.
 - La osteogenia imperfecta (enfermedad de los huesos de cristal) es un grupo de trastornos causados por mutaciones de los genes de colágeno de tipo I que interfieren en su producción normal, con la consecuente fragilidad del hueso y la susceptibilidad a sufrir fracturas.
 - La osteopetrosis se debe a mutaciones que interfieren en la función de osteoclastos y se asocia a un hueso denso, pero estructuralmente imperfecto, debido a la reabsorción ósea defectuosa.

ENFERMEDADES ADQUIRIDAS DEL HUESO

Muchos trastornos nutricionales, endocrinos y sistémicos afectan al desarrollo del sistema esquelético. Entre las deficiencias nutricionales que causan enfermedades óseas se encuentran las

de las vitaminas C (que participa en la formación de la estructura reticulada de colágeno; su deficiencia causa el *escorbuto*) y D (que participa en la captación del calcio; su deficiencia provoca *raquitismo* y *osteomalacia*). Ambas se describen más detalladamente junto a otras enfermedades nutricionales en el capítulo 7. Las formas primarias y secundarias de hiperparatiroidismo (descritas en el capítulo 19) también causan alteraciones óseas significativas y se revisan brevemente en esta sección. Muchos de estos trastornos se caracterizan por una cantidad inadecuada de osteoide, que también se denomina *osteopenia*. La forma más importante de osteopenia clínicamente significativa es la *osteoporosis*.

Osteoporosis

La osteoporosis es una afección adquirida caracterizada por la reducción de la masa ósea, que provoca fragilidad ósea y susceptibilidad a sufrir fracturas. La pérdida de hueso puede estar confinada a determinados huesos o regiones, como sucede en la *osteoporosis por desuso de una extremidad*, o puede ser generalizada y afectar a todo el esqueleto. La osteoporosis generalizada puede ser primaria o secundaria a una gran variedad de causas nocivas, incluidas las enfermedades metabólicas, las deficiencias de vitaminas y las exposiciones a fármacos (tabla 20-1).

Las formas primarias de osteoporosis son las más frecuentes y se pueden asociar a envejecimiento (osteoporosis senil) o, en las mujeres, al estado posmenopáusico. La disminución de las concentraciones de estrógenos que tiene lugar después de la menopausia tiende a exacerbar la pérdida del hueso que se produce con el envejecimiento, lo que supone un riesgo alto de desarrollar osteoporosis en las mujeres en relación con los hombres. El riesgo de presentar osteoporosis con el envejecimiento está relacionado con la masa ósea máxima que se alcance en años anteriores de vida, que, a su vez, depende de factores genéticos, nutricionales y medioambientales. La masa ósea alcanza su máximo durante el inicio de la edad adulta. Cuanto mayor sea aquella, mayor será el retraso en el inicio de la osteoporosis. En ambos sexos, la reabsorción ósea comienza en la tercera o cuarta década de la vida hasta superar la formación de hueso. La pérdida ósea, que alcanza un promedio del 0,5% al año, es una consecuencia, aparentemente inevitable del envejecimiento y es más prominente en áreas que contienen hueso trabecular abundante —es decir, la columna y el cuello femoral—. La intensidad de la pérdida de hueso en cada ciclo de remodelado se acelera después de la menopausia, con la consecuente vulnerabilidad de las mujeres a presentar osteoporosis y sus complicaciones. Con independencia de la causa subyacente, la pérdida progresiva de masa ósea es clínicamente significativa por el incremento resultante del riesgo de fracturas. Aproximadamente 1,5 millones de estadounidenses presentan cada año una fractura relacionada con la osteoporosis. Las de mayor significado clínico afectan a las vértebras y a las caderas. En total, los costes sanitarios anuales asociados a las fracturas relacionadas con la osteoporosis en EE. UU. superan los 18.000 millones de dólares.

MORFOLOGÍA

El signo característico de la osteoporosis es la pérdida de hueso. Las corticales se adelgazan, los conductos de Havers se dilatan, y el espesor de las trabéculas se reduce y pierden sus interconexiones. La actividad osteoclástica persiste, pero no aumenta mucho, y el contenido mineral del tejido óseo es normal. Cuando se pierde demasiado hueso, la susceptibilidad a sufrir fracturas aumenta (fig. 20-3). En la osteoporosis

Tabla 20-1 Tipos de osteoporosis generalizada

Primaria
Posmenopáusica
Senil
Secundaria
Trastornos endocrinos
Hiperparatiroidismo
Hipotiroidismo o hipertiroidismo
Hipogonadismo
Tumores hipofisarios
Diabetes de tipo I
Enfermedad de Addison
Neoplasia
Mieloma múltiple
Carcinomatosis
Trastornos digestivos
Malnutrición
Malabsorción
Insuficiencia hepática
Deficiencias de vitaminas C y D
Enfermedad idiopática
Fármacos
Anticoagulantes
Quimioterapia
Corticoesteroides
Anticonvulsivantes
Alcohol
Otras
Osteogenia imperfecta
Inmovilización
Enfermedad pulmonar
Homocistinuria
Anemia

posmenopáusica, la pérdida de hueso trabecular a menudo es muy importante, y da lugar a fracturas por compresión y colapso de los cuerpos vertebrales. En la osteoporosis senil, la pérdida de hueso cortical es prominente y predispone a presentar fracturas en otros huesos de carga, como el cuello del fémur.

PATOGENIA

La osteoporosis se produce cuando el equilibrio dinámico entre la formación del hueso por los osteoblastos y la reabsorción ósea por los osteoclastos (v. fig. 20-2) se inclina a favor de la reabsorción. La balanza se puede desequilibrar por varios factores (fig. 20-4):

- **Variaciones relacionadas con la edad.** Al aumentar la edad, las actividades de replicación y producción de la matriz de los osteoblastos van disminuyendo progresivamente. Con el tiempo, también lo hacen los factores de crecimiento que se depositan en la matriz extracelular. Por desgracia, aunque la síntesis de hueso nuevo se desvanece con la edad, los osteoclastos conservan todo el vigor que tienen durante la juventud.

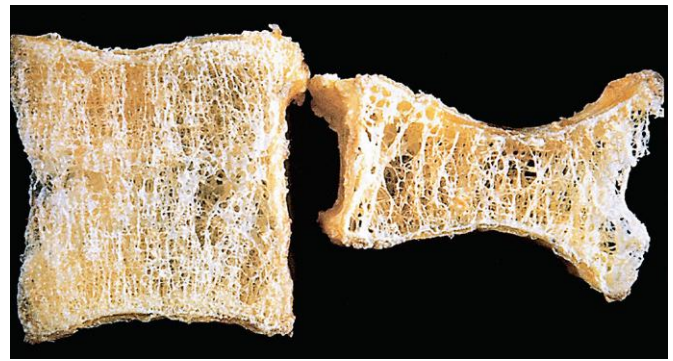


Figura 20-3 Cuerpo vertebral con osteoporosis (*derecha*) acortado por fracturas por compresión, en comparación con un cuerpo vertebral normal. La vértebra osteoporótica muestra la pérdida característica de las trabéculas horizontales y el engrosamiento de las trabéculas verticales.

- **Influencias hormonales.** La disminución de las concentraciones de estrógenos que se asocia a la menopausia se correlaciona con la aceleración de la pérdida de hueso cortical y trabecular (esponjoso). En 30-40 años, se puede llegar a producir una pérdida de hasta el 35% del hueso cortical y del 50% del hueso trabecular, por lo que no resulta sorprendente que prácticamente la mitad de las mujeres posmenopáusicas padezcan una fractura osteoporótica (en comparación con el 2-3% de los hombres de edad equiparable). Parece que la disminución de la concentración de estrógenos después de la menopausia induce el aumento de la producción de citocinas (especialmente, interleucinas IL-1 e IL-6, y TNF), presumiblemente desde las células del hueso. Estimulan la actividad RANK- RANKL y suprimen la producción de OPG (v. fig. 20-2). Se produce cierta actividad osteoblástica compensadora, pero es inadecuada para mantener el ritmo de la reabsorción ósea osteoclástica. Aunque la reposición estrógena puede mejorar parte de la pérdida ósea, ese tratamiento se asocia cada vez más a un aumento del riesgo cardiovascular (v. capítulo 10).

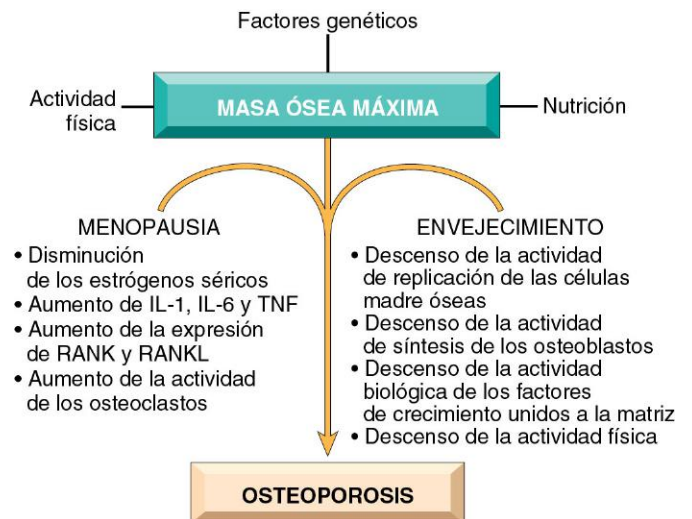


Figura 20-4 Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil (v. texto). IL, interleucina; RANK, activador del receptor del factor nuclear κ B; RANKL, ligando del activador del receptor del factor nuclear κ B; TNF, factor de necrosis tumoral.

- **Actividad física.** Las fuerzas mecánicas estimulan el remodelado óseo, por lo que la disminución de la actividad física aumenta la pérdida de hueso. Este efecto es evidente en una extremidad inmovilizada y también se produce en el esqueleto de los astronautas que trabajan en un entorno sin gravedad. La disminución de la actividad física en personas mayores también contribuye a la aparición de osteoporosis senil. El tipo de actividad física es importante, ya que la magnitud de la carga ósea influye en la densidad del hueso más que el número de ciclos de carga. En consecuencia, los ejercicios de resistencia, como el levantamiento de peso, aumentan la masa ósea más eficientemente que las actividades de mantenimiento, como el *jogging*.
- **Factores genéticos.** Los polimorfismos del receptor de la vitamina D parecen influir en la masa ósea máxima en los primeros años de vida. Otras variables genéticas pueden influir en la captación de calcio o en la síntesis de PTH y la respuesta que provoca.
- **Estado nutricional de calcio.** La mayoría de las adolescentes (pero no los chicos) consumen una cantidad insuficiente de calcio en su dieta. Por desgracia, esta deficiencia de calcio tiene lugar durante un período de crecimiento rápido del hueso, de forma que las chicas típicamente no alcanzan la masa ósea máxima que se esperaría en otros casos y, por tanto, es más probable que desarrollen osteoporosis clínicamente significativa a una edad más temprana que los varones.
- **Causas secundarias de osteoporosis.** Entre ellas se encuentra el tratamiento prolongado con glucocorticoides, que aumenta la reabsorción ósea y reduce la síntesis de hueso. El tabaquismo y el exceso de alcohol también pueden reducir la masa ósea.

Curso clínico

La evolución clínica de la osteoporosis depende de qué huesos estén afectados. Las fracturas vertebrales torácicas y lumbares son muy frecuentes, y provocan pérdida de altura y algunas deformidades, como la cifoescoliosis, que pueden comprometer la función respiratoria. La embolia de pulmón y la neumonía son complicaciones frecuentes de las fracturas del cuello femoral, de la pelvis o de la columna, y provocan hasta 50.000 muertes cada año.

La osteoporosis es difícil de diagnosticar, ya que es asintomática hasta que la fragilidad ósea se anuncia con una fractura. Además, no se puede detectar con fiabilidad en las radiografías simples hasta que haya desaparecido el 30-40% de la masa ósea. Las concentraciones séricas de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina son notablemente poco sensibles. Los métodos más modernos para el cálculo de la pérdida ósea consisten en técnicas radiográficas especializadas que valoran la densidad mineral ósea, con absorciometría de energía dual y tomografía computarizada cuantitativa.

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis comienzan con una ingesta de calcio adecuada en la dieta, con un suplemento de vitamina D y un régimen de ejercicios regulares —que debe comenzar antes de los 30 años— para aumentar al máximo la masa ósea. Los suplementos de calcio y vitamina D en años posteriores también pueden reducir ligeramente la pérdida de hueso. Los tratamientos farmacológicos consisten en el empleo de fármacos antirreabsortivos y anabolizantes óseos. Los fármacos antirreabsortivos, como los bisfosfonatos, la calcitonina, los estrógenos y el denosumab, disminuyen la reabsorción ósea por los osteoclastos. El principal fármaco anabolizante es la PTH o algún análogo, administrado en cantidades que estimulen la actividad osteoblástica.

Enfermedad de Paget (osteítis deformante)

Esta enfermedad ósea tan particular se caracteriza por episodios repetitivos de actividad osteoclástica regional desenfrenada y reabsorción ósea (*estadio osteolítico*), seguidos de una formación de hueso exuberante (*estadio osteoclástico-osteoblástico mixto*) y, finalmente, del agotamiento aparente de la actividad celular (*estadio osteoesclerótico*). El efecto neto de este proceso es una *ganancia de la masa ósea*, aunque el hueso recién formado es desordenado y débil, por lo que los huesos aumentan de tamaño y se deforman.

La enfermedad de Paget suele presentarse hacia la mitad o el final de la edad adulta. Se ha descrito una variación importante en la prevalencia en distintas poblaciones: es un trastorno poco frecuente en Escandinavia, China, Japón y África, pero relativamente habitual en gran parte de Europa, Australia, Nueva Zelanda y EE. UU., donde afecta hasta al 2,5% de las poblaciones adultas. Es interesante que, aparentemente, la incidencia de la enfermedad de Paget esté disminuyendo.

MORFOLOGÍA

La enfermedad de Paget se puede manifestar como una lesión solitaria (monostótica) o en varias localizaciones (poliostóticas), normalmente de forma asíncrona. En la **fase lítica** inicial, los osteoclastos (y las lagunas de Howship asociadas) son numerosos y excesivamente grandes, y con un número de núcleos mayor. Los osteoclastos persisten en la **fase mixta**, pero las superficies óseas son revestidas por osteoblastos prominentes. La médula es remplazada por tejido conjuntivo laxo que contiene células madre óseas y por numerosos vasos sanguíneos, necesarios para cubrir el aumento de las demandas metabólicas en el tejido. El hueso recién formado puede ser de tipo trenzado o laminar, pero, finalmente, sufrirá una remodelación total a hueso laminar anómalo con un **patrón en mosaico** patognomónico (similar a un rompecabezas) debido a las líneas de cemento prominentes que se disponen de forma desorganizada (fig. 20-5). Cuando cesa la actividad osteoblástica, el tejido fibrovascular perióseo retrocede y es remplazado por una médula ósea normal. Aunque engrosada, la cortical resultante es más blanda de lo normal, y tiende a deformarse y fracturarse en condiciones de estrés.

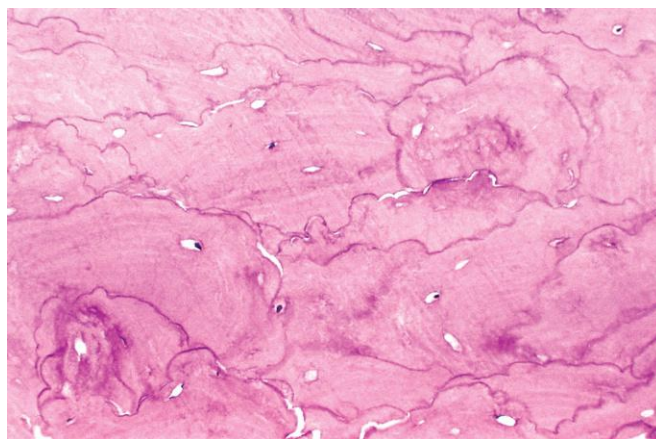


Figura 20-5 Enfermedad de Paget, que muestra un patrón en mosaico del hueso laminar.

PATOGENIA

Cuando describió la enfermedad por primera vez, sir James Paget atribuyó los cambios óseos a un proceso inflamatorio y le puso el sobrenombre de **osteítis deformante**. Después de muchos años y de que se hayan planteado muchas teorías alternativas, se demostró que la idea original de Paget podría ser correcta. Hace tiempo, se había propuesto que detrás podría haber una infección por **paramixovirus** (un virus lento), ya que es posible demostrar la presencia en los osteoclastos de antígenos de paramixovirus y partículas que parecen paramixovirus. La conexión causal es que el paramixovirus puede inducir la secreción de IL-1 e IL-6 desde las células infectadas, y esas citocinas —así como el factor estimulante de las colonias de los macrófagos (CSF-M)— se producen en grandes cantidades en el hueso pagético. Como ya se ha comentado, podrían activar los osteoclastos. No obstante, aunque se trata de observaciones fascinantes, no se han aislado virus infecciosos en el tejido afectado. Aproximadamente el 10% de los pacientes afectados tienen mutaciones en la línea germinal en el gen *SQSTM1*, que codifica una proteína que parece aumentar la osteoclastogénesis. Esas mutaciones se asocian a un inicio más temprano de la enfermedad, a un mayor número de huesos afectados y a una mayor incidencia de fracturas.

Curso clínico

Los hallazgos clínicos dependen de la extensión y de la localización de la afectación. La enfermedad de Paget es *monostótica* (tibia, iliaco, fémur, cráneo, vértebras y húmero) en el 15% de los casos y *poliostótica* en el resto. El esqueleto axial o el fémur proximal están afectados hasta en el 80% de los casos. Las costillas, el peroné y los huesos pequeños de las manos y los pies lo están de forma excepcional. Aunque la enfermedad de Paget puede producir una gran cantidad de complicaciones óseas, neuromusculares y cardiovasculares, la mayoría de los casos son leves, y los cambios óseos se descubren solo casualmente en un estudio radiográfico. Las elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica y el aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina reflejan el ciclo metabólico óseo exuberante.

En algunos pacientes, las lesiones óseas hipervasculares iniciales provocan calor en la piel y el tejido subcutáneo suprayacente. En caso de enfermedad poliostótica extensa, la hipervascularización puede dar lugar a una insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto. En la fase proliferativa de la enfermedad, que afecta al cráneo, los síntomas más frecuentes atribuibles al pinzamiento nervioso consisten en cefalea, y trastornos visuales y auditivos. Las lesiones vertebrales causan lumbalgia, y pueden asociarse a fracturas incapacitantes y a compresión de la raíz de los nervios. Los huesos largos afectados de las piernas se deforman a menudo, como consecuencia de la incapacidad del hueso pagetoide de remodelarse correctamente en respuesta al estrés de la carga de peso. Los huesos largos frágiles, en particular, están sujetos a sufrir *fracturas similares a la rotura de una tiza*.

El desarrollo de un sarcoma es una complicación temida, aunque por fortuna poco frecuente, de la enfermedad de Paget, que se produce solo en el 1% de los casos según los cálculos. Los sarcomas suelen ser osteógenos, aunque puede haber otras variantes histológicas. La distribución del osteosarcoma es paralela, en general, a la de las lesiones de la enfermedad de Paget, con la excepción de los cuerpos vertebrales, que albergan el proceso maligno solo en casos aislados. El pronóstico de los pacientes que desarrollan sarcomas secundarios es

sumamente malo, pero, por lo demás, la enfermedad de Paget normalmente sigue una evolución relativamente benigna. La mayoría de los pacientes tienen síntomas leves que se controlan con facilidad con bisfosfonatos, fármacos que interfieren en la reabsorción ósea.

Raquitismo y osteomalacia

Tanto el raquitismo como la osteomalacia son manifestaciones de la deficiencia de vitamina D o de su metabolismo anómalo (que ya se han descrito en el capítulo 7). El defecto fundamental es un deterioro de la mineralización y la acumulación resultante de la matriz no mineralizada, lo que contrasta con la osteoporosis, en la que el contenido mineral del hueso es normal y la masa ósea total está disminuida. El *raquitismo* se refiere al trastorno que aparece en los niños, en los que interfiere en el depósito del hueso en las placas de crecimiento. La *osteomalacia* es el homólogo en el adulto, en el que el hueso formado durante el remodelado no se mineraliza correctamente, lo que provoca la predisposición a sufrir fracturas.

Hiperparatiroidismo

Como se ha comentado en el capítulo 19, la PTH tiene un papel central en la homeostasis del calcio mediante los siguientes efectos:

- Activación del osteoclasto, aumentando así la reabsorción ósea y la movilización del calcio. La PTH media indirectamente en el efecto al incrementar la expresión del RANKL en los osteoblastos.
- Aumento de la reabsorción de calcio en los túbulos renales
- Aumento de la excreción urinaria de fosfatos
- Aumento de la síntesis de vitamina D activa, $1,25(\text{OH})_2\text{-D}$, por los riñones, que, a su vez, incrementa la absorción de calcio desde el intestino y moviliza el calcio del hueso al inducir el RANKL en los osteoblastos

El resultado neto de las acciones de la PTH es la elevación del calcio sérico que, en circunstancias normales, inhibe aún más la producción de PTH. No obstante, las concentraciones de PTH pueden ser excesivas o inadecuadas, como consecuencia de la secreción autónoma desde las glándulas paratiroides (*hiperparatiroidismo primario*) o de una enfermedad renal subyacente (*hiperparatiroidismo secundario*) (v. también capítulo 19).

En cualquier caso, el hiperparatiroidismo provoca modificaciones óseas significativas relacionadas con la actividad de los osteoclastos no contrarrestada. Todo el esqueleto resulta afectado, aunque la afectación es más grave en algunas localizaciones que en otras. La PTH es directamente responsable de las modificaciones óseas que se observan en el hiperparatiroidismo primario, pero hay otros factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad ósea en el hiperparatiroidismo secundario. La síntesis de $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}$ es inadecuada en la insuficiencia renal crónica, lo cual, finalmente, afecta a la absorción del calcio en el aparato digestivo. La hiperfosfatemia de la insuficiencia renal también suprime la α_1 -hidroxilasa renal, lo que deteriora aún más la síntesis de la vitamina D síntesis. Otros factores son la acidosis metabólica y el depósito de aluminio en el hueso. A medida que disminuye la masa ósea, los pacientes afectados son cada vez más sensibles a presentar fracturas, deformación del hueso y problemas articulares. Afortunadamente, la reducción de las concentraciones de PTH a la normalidad puede revertir por completo los cambios óseos.

MORFOLOGÍA

El signo característico del exceso de PTH es el **aumento de la actividad de los osteoclastos, con reabsorción ósea**. Los huesos cortical y trabecular están disminuidos, y son remplazados por tejido conjuntivo laxo. La reabsorción ósea es especialmente pronunciada en las regiones subperiósticas y produce alteraciones características en las radiografías, que se visualizan mejor en la cara radial de las falanges medias del segundo y tercer dedos. Con el microscopio, se observa un **número aumentado de osteoclastos que taladran el centro de las trabéculas óseas (osteítis disecante) y expanden los conductos de Havers (conos de corte cortical)** (fig. 20-6, A). El espacio medular contiene cantidades mayores de tejido fibrovascular laxo. Hay depósitos de hemosiderina, lo que refleja episodios de hemorragia que se producen como consecuencia de las microfracturas del hueso debilitado. En algunos casos, las colecciones de osteoclastos, las células gigantes reactivas y los restos hemorrágicos forman una masa diferenciada que se denomina **tumor pardo del hiperparatiroidismo** (fig. 20-6, B). En tales lesiones, es frecuente ver cambios quísticos (por lo que recibe el nombre de **osteítis fibrosa quística**), que se puede confundir con algunas neoplasias malignas óseas primarias.

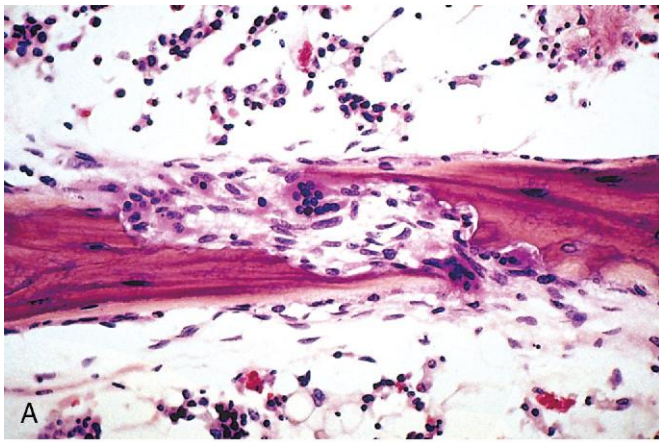


Figura 20-6 Manifestaciones óseas del hiperparatiroidismo. **A.** Los osteoclastos corroen y alteran el hueso laminar. **B.** Costilla resecada con una masa quística expansiva (el denominado tumor pardo).

RESUMEN

Enfermedades adquiridas del desarrollo y la masa del hueso

- Las deficiencias nutricionales pueden afectar a la integridad del hueso, alterando así la calidad de la matriz orgánica (p. ej., la vitamina C participa en la formación de enlaces cruzados del colágeno) o influyendo en la mineralización ósea (p. ej., la vitamina D participa en la captación del calcio).
- La osteoporosis es consecuencia de la disminución de la masa ósea y es una entidad clínicamente significativa, ya que predispone el hueso a la fractura. Aunque la osteoporosis es multifactorial, las dos formas más frecuentes son la *osteoporosis senil*, que se debe a las pérdidas de la función de los osteoblastos relacionada con la edad, y la *osteoporosis posmenopáusica*, secundaria al aumento de la actividad osteoclástica causada por la ausencia relativa de estrógenos.
- La enfermedad de Paget puede ser consecuencia de la infección por paramixovirus en personas genéticamente susceptibles, y se debe a una actividad aberrante y excesiva del osteoclasto seguida del depósito exuberante, aunque estructuralmente defectuoso, de hueso desde el osteoblasto.
- La sobreproducción primaria o secundaria (debida a insuficiencia renal) de PTH (*hiperparatiroidismo*) da lugar al aumento de la actividad y reabsorción ósea por el osteoclasto, lo que provoca fracturas y deformaciones.

FRACTURAS

Las fracturas se encuentran entre las afecciones patológicas más frecuentes del hueso y se clasifican como:

- *Compleatas o incompletas*
- *Cerradas*, en las que el tejido suprayacente está intacto, o *abiertas*, cuando la fractura se extiende hasta la piel de la zona
- *Conminutas*, en las que el hueso se fragmenta
- *Desplazadas*, en las que la fractura ósea no está alineada

Si se produce una rotura en el lugar de una enfermedad previa (p. ej., quiste óseo, tumor maligno o tumor pardo asociado a la elevación de las concentraciones de PTH), se denomina *fractura patológica*. La *fractura por sobrecarga* se desarrolla lentamente en el tiempo, cuando se asocian un grupo de microfracturas con el aumento de la actividad física, en especial con cargas mecánicas repetitivas nuevas en el hueso (p. ej., con las actividades de un campamento militar).

En todos los casos, la reparación de una fractura es un proceso perfectamente regulado que implica las siguientes etapas superpuestas:

- El traumatismo de la fractura ósea rompe los vasos sanguíneos asociados. El coágulo de sangre resultante crea un soporte de malla de fibrina que recluta células inflamatorias, fibroblastos y endotelio. Las plaquetas desgranuladas y las células inflamatorias de la zona liberan, a continuación, citocinas del huésped (p. ej., factor de crecimiento derivado de las plaquetas o factor de crecimiento de los fibroblastos), que activan las células madre óseas y, al cabo de 1 semana, el tejido afectado ya está preparado para poder sintetizar una matriz nueva. Este *callo de tejidos blandos* puede mantener los extremos del hueso fracturado en aposición, pero no está calcificado ni puede soportar el peso.
- Las células madre óseas del periostio y la cavidad medular depositan focos nuevos de hueso reticular y células

mesenquimatosas activadas en el lugar de la fractura, que se diferencian en condroblastos que sintetizan cartílago. En las fracturas no complicadas, este proceso de reparación inicial alcanza el máximo en 2-3 semanas. El cartílago recién formado actúa como un nido para la *osificación endocondral* y reinicia el proceso de formación del hueso en las placas de crecimiento epifisarias, que termina conectando las cortezas y las trabéculas en los huesos yuxtapuestos. Con la osificación, los extremos fracturados son unidos por un puente óseo formado por el *callo óseo*.

- Aunque durante la formación del callo inicial se produce un exceso de tejido fibroso, cartílago y hueso, el apoyo posterior del peso provoca el remodelado del callo desde las zonas no sometidas al estrés y, al mismo tiempo, se produce la fortificación de las regiones que soportan cargas mayores. Este proceso restaura el tamaño, la forma y la integridad originales del hueso.

La curación de una fractura puede resultar alterada por muchos factores:

- Con frecuencia, las fracturas desplazadas y conminutas dejan alguna deformidad. Los fragmentos desvitalizados del hueso astillado tienen que ser reabsorbidos, lo que retrasa la curación, aumenta el tamaño del callo y requiere períodos excesivamente largos de remodelado, y es posible que nunca se normalicen por completo.
- La inmovilización inadecuada permite el movimiento constante en el lugar de la fractura, de manera que no se forman los componentes normales del callo. En tales casos, la zona de la cicatriz está formada, principalmente, por tejido fibroso y cartílago, lo que perpetúa la inestabilidad y termina dando lugar al retraso de la consolidación y a fracturas no consolidadas. Si el movimiento de la zona de fractura es excesivo (como sucede en las fracturas no consolidadas), la porción central del callo sufrirá degeneración quística. La superficie luminal puede quedar revestida, finalmente, por células de tipo sinovial y crear una falsa articulación o *seudoartrosis*. En caso de fracturas no consolidadas o *seudoartrosis*, la curación normal solo se puede conseguir si se extirpan los tejidos blandos interpuestos y se estabiliza el lugar de la fractura.
- La *infección* (un riesgo en las fracturas conminutas y abiertas) es un obstáculo grave para la curación de la fractura. Por tanto, se debe erradicar antes de que se consiga la unión del hueso y el consecuente remodelado.
- Evidentemente, la reparación del hueso estará alterada si las concentraciones de calcio o fósforo no son las más adecuadas, si hay deficiencias de vitaminas o en presencia de una infección sistémica, de diabetes o de insuficiencia vascular.

En las fracturas no complicadas de niños y adultos jóvenes, que se produzca una reconstitución casi perfecta es la norma. En cuanto a las fracturas que se producen en grupos de edad mayor o con anomalías óseas (p. ej., en el hueso osteoporótico), la reparación no siempre es satisfactoria sin una intervención ortopédica.

OSTEONECROSIS (NECROSIS AVASCULAR)

La necrosis isquémica con el infarto óseo resultante es relativamente frecuente. Los mecanismos que contribuyen a la isquemia ósea son:

- Compresión o alteraciones vasculares (p. ej., después de una fractura)
- Administración de corticoesteroides

- Enfermedad tromboembólica (p. ej., burbujas de nitrógeno en la enfermedad de las profundidades —v. capítulo 3—)
- Enfermedad primaria de los vasos (p. ej., vasculitis)
- Crisis de drepanocitosis (v. capítulo 11)

La mayoría de los casos de necrosis ósea se deben a una fractura o se producen después de usar corticoesteroides, pero en muchos pacientes la etiología es desconocida.

MORFOLOGÍA

Las características patológicas de la necrosis ósea son siempre las mismas, con independencia de la causa. El hueso muerto con lagunas vacías se entremezcla con zonas de necrosis grasa y jabones de calcio insolubles. Normalmente, la cortical no está afectada, debido al aporte de sangre colateral. En los infartos subcondrales, el cartílago articular suprayacente también se mantiene viable porque el líquido sinovial puede aportar el soporte nutricional. Con el tiempo, los osteoclastos pueden reabsorber una parte de las trabéculas óseas necróticas y los fragmentos de hueso muerto actúan como soportes para la formación del hueso nuevo, un proceso que se conoce como **sustitución invasiva**.

Curso clínico

Los síntomas dependen del tamaño y de la localización de la lesión. Inicialmente, los *infartos subcondrales* se presentan con dolor durante la actividad física, que se vuelve más persistente con el tiempo. Los *infartos medulares* suelen ser silentes, si no alcanzan un tamaño considerable (como sucede en la enfermedad de Gaucher, en la enfermedad de las profundidades o en la drepanocitosis). Los infartos medulares son estables, pero los subcondrales a menudo se colapsan y pueden provocar una artrosis grave. En EE. UU., cada año se realizan aproximadamente 50.000 artroplastias para tratar las consecuencias de la osteonecrosis.

OSTEOMIELITIS

La *osteomielitis* se define como la inflamación del hueso y de la médula, pero comúnmente se emplea prácticamente como sinónimo de infección. La osteomielitis puede ser secundaria a una infección sistémica, aunque con mayor frecuencia se produce como un foco aislado primario de la enfermedad. Puede ser un proceso agudo o una enfermedad crónica debilitante. Si bien prácticamente cualquier microorganismo puede causar la osteomielitis, los agentes etiológicos más frecuentes son las bacterias piógenas y *Mycobacterium tuberculosis*.

Osteomielitis piógena

La mayoría de los casos de osteomielitis aguda se deben a bacterias. Los microorganismos agresores llegan al hueso por una de estas tres posibles vías: 1) diseminación hematológica (la más frecuente); 2) extensión desde una infección en una articulación o tejidos blandos adyacentes, o 3) implantación traumática después de fracturas compuestas o procedimientos traumatológicos. En conjunto, *Staphylococcus aureus* es el microorganismo causante más frecuente. Su tendencia a infectar el hueso puede estar relacionada con la expresión de las proteínas de superficie, que permiten su adhesión a la matriz ósea. *Escherichia coli* y los estreptococos del grupo B son causas importantes de osteomielitis

aguda en recién nacidos, y *Salmonella* es un patógeno especialmente frecuente en personas con drepanocitosis. Las infecciones bacterianas mixtas, incluidos los anaerobios, son responsables de la osteomielitis secundaria a un traumatismo óseo. Hasta en el 50% de los casos no se pueden aislar microorganismos.

Después de la primera semana de infección, las células inflamatorias crónicas son más numerosas. La liberación de citocinas desde los leucocitos estimula la reabsorción ósea osteoclástica, el crecimiento endofítico del tejido y la formación de hueso en la periferia. Es posible que el hueso reactivo trenzado o laminar se deposite. Cuando forma una cubierta de tejido vivo alrededor

de un secuestro, se denomina **involucro** (fig. 20-7). Los microorganismos viables pueden persistir en el secuestro durante años después de la infección original.

Características clínicas

Clásicamente, la osteomielitis se manifiesta como una enfermedad sistémica aguda que cursa con malestar, fiebre, leucocitosis y dolor pulsátil en la zona afectada. Los síntomas también pueden ser sutiles, únicamente con fiebre de origen desconocido, en particular en los lactantes, o solo con dolor localizado en el adulto. El diagnóstico se sospecha por la imagen radiológica característica: un foco lítico destructivo rodeado de edema y un borde esclerótico. Los hemocultivos son positivos en muchos casos no tratados, pero suele ser necesario realizar una biopsia y un cultivo del hueso para identificar el patógeno. La combinación de antibióticos y el drenaje quirúrgico normalmente son curativos, pero hasta la cuarta parte de los casos no se resuelven y la osteomielitis persiste como una infección crónica. La cronicidad es consecuencia del retraso del diagnóstico, de la necrosis ósea extensa, de una antibioterapia demasiado breve, del desbridamiento quirúrgico inadecuado y/o de unas defensas debilitadas del huésped. Además de los brotes agudos ocasionales, la osteomielitis crónica también se puede complicar por una fractura patológica, una amiloidosis secundaria, una endocarditis, septicemia, el desarrollo de un carcinoma epidermoide si la infección crea un tracto sinusal y, más raramente, un osteosarcoma.

MORFOLOGÍA

Los cambios morfológicos de la osteomielitis dependen de la cronicidad y de la localización de la infección. Las bacterias causantes proliferan e inducen una reacción inflamatoria aguda, con la consecuente muerte celular. El hueso atrapado se necrosa con rapidez. Este hueso no viable se denomina **secuestro**. Las bacterias y la inflamación pueden pasar a través de los sistemas de Havers hasta alcanzar el periostio. En los niños, el periostio se fija laxamente a la cortical, lo que permite la formación de abscesos **subperiósticos** de gran tamaño que abarcan largas distancias siguiendo la superficie del hueso. Si se levanta el periostio un poco más, se deteriorará el aporte sanguíneo hacia la región afectada y una lesión isquémica o supurada podrá provocar una necrosis ósea segmentaria. La rotura del periostio puede causar la formación de abscesos en los tejidos blandos circundantes, lo que a su vez da lugar a la formación de un **seno de drenaje**. A veces, el secuestro se deshace y libera fragmentos que atraviesan el tracto sinusal.

En los lactantes (y, con poca frecuencia, en los adultos), la infección epifisaria puede extenderse hacia la articulación adyacente para producir artritis supuradas, a veces con destrucción extensa del cartílago articular y discapacidad permanente. Un proceso análogo puede afectar a las vértebras, con una infección que destruye los discos intervertebrales y se disemina hacia las vértebras adyacentes.



Figura 20-7 Fémur resecado de un paciente con osteomielitis crónica. El hueso necrótico (o secuestro) visible en el centro de un trayecto sinusal de drenaje está rodeado por un borde de hueso nuevo (o involucro).

Osteomielitis tuberculosa

La infección micobacteriana del hueso ha representado un problema desde hace tiempo en los países en vías de desarrollo. Con el resurgimiento de la tuberculosis (debido a los patrones de inmigración y al número creciente de personas con inmunodepresión) es una enfermedad cada vez más importante también en otros países.

Según los cálculos, la infección ósea complica el 1-3% de los casos de tuberculosis pulmonar. Los microorganismos llegan al hueso normalmente a través del torrente sanguíneo, si bien también se puede producir la diseminación directa desde un foco de infección contiguo (p. ej., desde los ganglios mediastínicos hacia las vértebras). En caso de diseminación hematogénica, *los huesos largos y las vértebras son las localizaciones que se afectan con más frecuencia*. Las lesiones a menudo son solitarias, pero pueden ser multifocales, en particular en pacientes con inmunodeficiencia. Como el bacilo de la tuberculosis es microaerófilo, la sinovial, con presiones de oxígeno más altas, es un lugar frecuente de infección inicial. A continuación, la infección se disemina hacia la epífisis adyacente, donde provoca una inflamación granulomatosa típica con necrosis caseosa y destrucción ósea extensa. *La tuberculosis de los cuerpos vertebrales es una forma clínica grave de la osteomielitis*. La infección en esta localización causa la deformación, el colapso y el desplazamiento posterior del cuerpo vertebral (enfermedad de Pott), que provoca defectos neurológicos. Las deformaciones de la columna debidas a la enfermedad de Pott han afectado a varios escritores famosos (como Alexander Pope o William Henley) y probablemente hayan servido de inspiración para *El jorobado de Notre Dame*, de Victor Hugo. La extensión de la infección a los tejidos blandos adyacentes con el desarrollo de abscesos en el músculo psoas es bastante frecuente.

TUMORES ÓSEOS

Los tumores óseos primarios son considerablemente menos frecuentes que las metástasis óseas de otras localizaciones primarias. La enfermedad metastásica se describe al final de esta sección.

Tabla 20-2 Tumores óseos

Tipo de tumor	Localización más frecuente	Edad (años)	Morfología
Formadores de hueso			
Benignos			
Osteoma	Huesos faciales, cráneo	40-50	Crecimientos exofíticos unidos a la superficie del hueso; histológicamente es similar al hueso normal
Osteoma osteoide	Metáfisis de fémur y tibia	10-20	Tumores corticales caracterizados por dolor; patrón histológico consistente en trabéculas de hueso reticular entrelazadas
Osteoblastoma	Columna vertebral	10-20	Se origina a partir de las apófisis vertebrales transversas y espinosas; histológicamente es similar al osteoma osteoide
Malignos			
Osteosarcoma primario	Metáfisis del fémur distal, tibia proximal y húmero	10-20	Crecimiento exofítico que levanta el periostio y endofítico hacia la cavidad medular; el microscopio muestra cómo las células malignas forman el osteoide; también puede haber cartílago
Osteosarcoma secundario	Fémur, húmero, pelvis	>40	Complicaciones de la enfermedad de Paget poliostótica; histológicamente es similar a un osteosarcoma primario
Cartilaginosos			
Benignos			
Osteocondroma	Metáfisis de huesos tubulares largos	10-30	Excrecencias óseas con casquete cartilaginoso; puede ser solitario o múltiple y hereditario
Encondroma	Huesos pequeños de manos y pies	30-50	Tumores aislados bien delimitados que se parecen al cartílago normal; se originan dentro de la cavidad medular del hueso; pocas veces son múltiples y hereditarios
Malignos			
Condrosarcoma	Huesos del hombro, pelvis, fémur proximal y costillas	40-60	Se origina dentro de la cavidad medular y erosiona la corteza; el microscopio muestra características de cartílago bien diferenciado o anaplásicas
Otros			
Tumor de células gigantes (normalmente benigno)	Epífisis de huesos largos	20-40	Lesiones líticas que erosionan la corteza; el microscopio muestra células gigantes de tipo osteoclasto y células mononucleadas redondas o fusiformes; la mayoría son benignos
Sarcoma de Ewing	Diáfisis y metáfisis	10-20	Se origina en la cavidad medular; el microscopio muestra sábanas de células redondas pequeñas que contienen glucógeno; es una neoplasia maligna agresiva

Los tumores óseos primarios muestran una diversidad morfológica importante y conductas clínicas diferentes – entre benignas y agresivamente malignas –. La mayoría de ellos se clasifican en función de su homólogo celular y de su línea de diferenciación normales. En la tabla 20-2 se presentan las características más destacadas de las neoplasias malignas óseas primarias más frecuentes, excluidos el mieloma múltiple y otros tumores hematopoyéticos. En conjunto, los tumores productores de matriz y los fibrosos son los más frecuentes, y, entre los benignos, el osteocondroma y el defecto fibroso cortical son los más habituales. El osteosarcoma es el cáncer óseo primario más frecuente, seguido del condrosarcoma y del sarcoma de Ewing. Los tumores benignos superan con mucho a sus homólogos malignos, en particular antes de los 40 años. Los tumores óseos en los ancianos tienen más probabilidades de ser malignos.

La mayoría de los tumores óseos se desarrollan durante las primeras décadas de la vida y tienden a originarse en los huesos largos de las extremidades. No obstante, algunos tipos específicos de tumores se dirigen a ciertos grupos de edad y localizaciones anatómicas. Esas asociaciones son útiles para llegar al diagnóstico correcto. Por ejemplo, la mayoría de los osteosarcomas aparecen durante la adolescencia y la mitad de ellos se originan alrededor de la rodilla, en el fémur distal o en la tibia proximal. Por el contrario, los condrosarcomas tienden a desarrollarse durante la mitad o el final de la edad adulta y afectan al tronco, a las cinturas de las extremidades y a la zona proximal de huesos largos.

La mayoría de los tumores óseos se originan sin una causa previa conocida. No obstante, los síndromes genéticos (p. ej., síndromes de Li-Fraumeni y de retinoblastoma) (v. capítulo 5) se asocian a osteosarcomas, como los infartos óseos (raras veces), la osteomielitis crónica, la enfermedad de Paget, la irradiación y el uso de dispositivos ortopédicos metálicos.

En cuanto a la presentación clínica, las lesiones benignas a menudo son asintomáticas y se detectan como hallazgos casuales. Otras producen dolor o una masa de crecimiento lento. En ocasiones, una fractura patológica es la primera manifestación. El estudio radiológico es fundamental para evaluar los tumores óseos. No obstante, la biopsia y el estudio histológico y, en algunos casos, las pruebas moleculares son necesarios para establecer el diagnóstico.

Tumores formadores del hueso

Las células tumorales de las siguientes neoplasias malignas producen un hueso que normalmente es trenzado y con mineralización variable.

Osteoma

Los *osteomas* son lesiones benignas que se encuentran, con mayor frecuencia, en la cabeza y el cuello, incluidos los senos paranasales, pero que pueden presentarse también en cualquier otra

localización. Típicamente, aparecen en personas de edad media como una masa solitaria, exofítica, dura y de crecimiento lento que afecta a un hueso superficial. Las lesiones múltiples son una característica del síndrome de Gardner, una afección hereditaria que se describe más adelante. En el examen histológico, los osteomas reproducen el hueso cortical y están compuestos por una mezcla de hueso trenzado y laminar. Aunque pueden causar problemas mecánicos locales (p. ej., obstrucción de una cavidad sinusal) y deformaciones estéticas, no son localmente agresivos y no sufren transformación maligna.

Osteoma osteoide y osteoblastoma

Los *osteomas osteoides* y los *osteoblastomas* son neoplasias benignas con características histológicas muy similares. Típicamente, ambas lesiones aparecen durante la adolescencia o el inicio de la edad adulta, con predilección por los huesos (2:1 en el caso del osteoma osteoide). Se distinguen entre sí, principalmente, por su tamaño y su presentación clínica. Los *osteomas osteoides* se originan, más a menudo, por debajo del periostio o dentro de la cortical de la zona proximal del fémur y de la tibia o en los elementos posteriores de la columna, y, por definición, miden menos de 2 cm de diámetro, mientras que los *osteoblastomas* son más grandes. El dolor localizado, más intenso por la noche, es una queja prácticamente universal en estos tumores, que suele aliviarse con ácido acetilsalicílico. Con mayor frecuencia, los *osteoblastomas* se desarrollan en la columna vertebral y también causan dolor, aunque a menudo es más difícil de localizar y no responde al ácido acetilsalicílico. La resección local es el tratamiento de elección. Si la resección es incompleta, puede producirse la recidiva de las lesiones. La transformación maligna es poco frecuente, *salvo si* la lesión es tratada con radioterapia.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, ambas lesiones son masas redondas u ovoides de un tejido pardo de aspecto arenoso y hemorrágico. En el borde de ambos tumores se observa un borde de hueso esclerótico, si bien es mucho más evidente en el osteoma osteoide. En el examen microscópico, ambas neoplasias malignas están formadas por trabéculas entrelazadas de hueso reticular rodeado por osteoblastos (fig. 20-8). El estroma entremezclado está formado por un tejido conjuntivo vascular laxo que contiene un número variable de células gigantes.

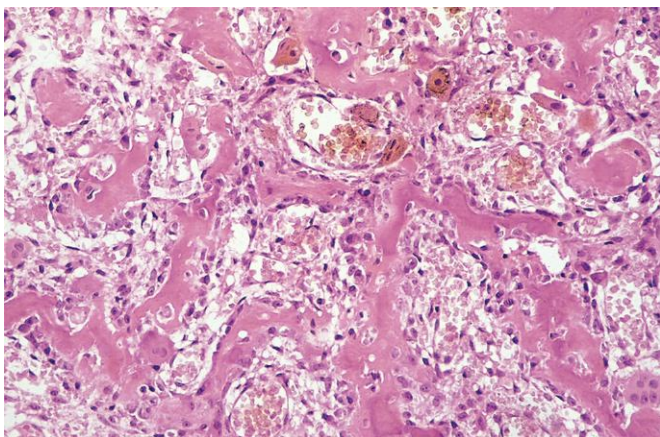


Figura 20-8 Osteoma osteoide que muestra trabéculas orientadas aleatoriamente de hueso reticular bordeado por osteoblastos prominentes. Los espacios intertrabeculares están llenos de tejido conjuntivo laxo vascular.

Osteosarcoma

El *osteosarcoma* es un tumor mesenquimatoso maligno productor de hueso. Después del mieloma y del linfoma, es el tumor maligno primario más frecuente del hueso. Es responsable de aproximadamente el 20% de los cánceres de hueso primarios. Cada año, se diagnostican en EE. UU. algo más de 2.000 casos. Los osteosarcomas se presentan en todos los grupos de edad, pero aproximadamente el 75% de los afectados son menores de 20 años, con un segundo pico de incidencia en ancianos, normalmente en relación con otras afecciones, como la enfermedad de Paget, infartos óseos y en caso de exposición previa a radiación. La afectación es más habitual en los hombres (1,6:1). Aunque pueden aparecer en cualquier hueso, son más frecuentes en la región metafisaria de los huesos largos de las extremidades. Prácticamente el 60% se presentan en la zona de la rodilla, el 15%, en la cadera, el 10%, en el hombro, y el 8%, en la mandíbula. Se definen varios subtipos de osteosarcoma en función del lugar de afectación dentro del hueso (p. ej., medular frente a cortical), del grado de diferenciación, del número de lugares afectados, de la presencia de enfermedad subyacente y de sus características histológicas. El tipo más frecuente de osteosarcoma es el tumor primario, solitario, intramedular y poco diferenciado, que produce una matriz predominantemente ósea.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, los osteosarcomas tienen un aspecto gris o blanco, arenoso, a menudo con hemorragia y degeneración quística. Con frecuencia, destruyen las corticales circundantes y producen masas de tejidos blandos (fig. 20-9, A). Se diseminan a distancia siguiendo el canal medular, infiltrando y reemplazando la médula, pero solo en contadas ocasiones penetran en la paca epifisaria o entran en el espacio articular. Las células tumorales tienen formas y tamaños variables, y con frecuencia muestran núcleos hiper-cromáticos grandes. También es habitual identificar en el tumor

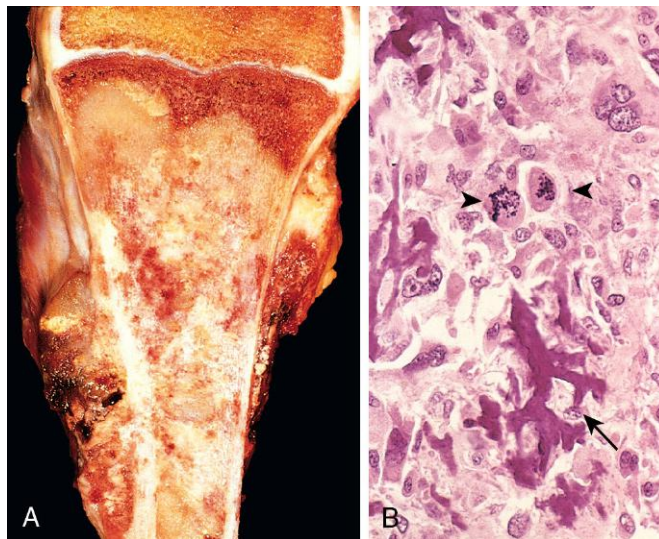


Figura 20-9 Osteosarcoma. **A.** Masa que afecta al extremo superior de la tibia. Los tumores pardos o blancos llenan la mayor parte de la cavidad medular de la metáfisis y de la diáfisis proximal. Ha infiltrado la corteza, levantando el periostio y formando masas en tejidos blandos a ambos lados del hueso. **B.** Aspecto histológico con patrón grueso en encaje del hueso neoplásico (flecha) producido por las células tumorales anaplásicas. Obsérvense las figuras mitóticas, muy aberrantes (puntas de flecha).

células gigantes de formas extrañas, así como figuras mitóticas. **La producción de hueso mineralizado o no mineralizado (osteoide) por las células malignas es esencial para establecer el diagnóstico de osteosarcoma** (fig. 20-9, B). Típicamente, el hueso neoplásico tiene un aspecto grueso y entrelazado, pero también se puede depositar en sábanas amplias. La diferenciación cartilaginosa y fibroblástica se detecta en cantidades variables. Cuando el cartílago maligno es abundante, el tumor se denomina **osteosarcoma condroblástico**. La invasión vascular es frecuente, al igual que la necrosis tumoral espontánea.

PATOGENIA

Hay varias mutaciones relacionadas estrechamente con el desarrollo del osteosarcoma. En particular, se detectan mutaciones del gen *RB* en el 60-70% de los tumores esporádicos, y los pacientes con retinoblastomas hereditarios (debidos a mutaciones del gen *RB* en la línea germinal) presentan un riesgo 1.000 veces mayor de desarrollar un osteosarcoma. Como muchos otros cánceres, los osteosarcomas espontáneos presentan mutaciones en *TP53* y en genes que regulan el ciclo celular, incluidas las ciclinas, las cinasas dependientes de ciclina y los inhibidores de la cinasa. Muchos osteosarcomas evolucionan en zonas de crecimiento óseo intenso, quizá porque las células que se dividen con rapidez aportan un terreno fértil para las mutaciones.

Características clínicas

Típicamente, los osteosarcomas se manifiestan como masas dolorosas que aumentan de tamaño, si bien el primer signo puede ser una fractura patológica. El estudio radiográfico muestra una masa grande, destructiva, con mezcla de componentes líticos y blásticos, y bordes infiltrantes indiferenciados. El tumor rompe la cortical y levanta el periostio con frecuencia, con lo que provoca la formación de hueso perióstico reactivo. La aparición de una sombra triangular en la radiografía, entre la cortical y el periostio levantado (*triángulo de Codman*), es característica de los osteosarcomas. Habitualmente, estos tumores se diseminan por vía hematogena. En el momento del diagnóstico aproximadamente el 10-20% de los pacientes tienen metástasis pulmonares demostrables, y un número aún mayor, metástasis microscópicas.

A pesar de su comportamiento agresivo, actualmente, el tratamiento habitual con quimioterapia y conservación de la extremidad consigue supervivencias a largo plazo del 60-70%.

Los osteosarcomas secundarios aparecen en adultos mayores, principalmente en el contexto de una enfermedad de Paget o en caso de exposición previa a radiación. Igual que los osteosarcomas primarios, los secundarios son tumores muy agresivos, pero no responden bien al tratamiento y suelen ser mortales.

Tumores formadores de cartílago

Los tumores formadores de cartílago producen cartílago hialino o mixoide, y el fibrocartílago y el cartílago elástico son componentes poco frecuentes. Igual que los tumores formadores de hueso, los cartilaginosos comprenden un espectro desde procesos benignos de crecimiento autolimitado a procesos malignos muy agresivos, y, también en este caso, los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos. Solo se describen los tipos más habituales.

Osteocondroma

Los osteocondromas son tumores benignos relativamente frecuentes que presentan una cubierta de cartílago y que están unidos con un tallo óseo al hueso subyacente. Los osteocondromas solitarios se diagnostican por primera vez al final de la adolescencia y al inicio de la edad adulta (con una relación hombre:mujer de 3:1). Durante la infancia pueden manifestarse osteocondromas múltiples en forma de *osteochondromas hereditarios múltiples*, un trastorno autosómico dominante. En los osteocondromas tanto esporádicos como hereditarios se ha detectado la inactivación de ambas copias de los genes *EXT1* o *EXT2* mediante la mutación y pérdida de la heterocigosidad en los condrocitos de la placa de crecimiento. Esos genes supresores tumorales codifican las glucosiltransferasas esenciales para la polimerización del sulfato de heparano, un importante componente del cartílago. Este hallazgo, junto a otros estudios de genética molecular, apoya la idea de que los osteocondromas son neoplasias malignas verdaderas y no malformaciones del desarrollo.

Los osteocondromas solo se desarrollan en huesos de origen endocondral que se originan en las metafisis cerca de la placa de crecimiento de huesos tubulares largos, en especial en la zona de la rodilla. Su crecimiento tiende a detenerse cuando finaliza el del esqueleto en condiciones normales (fig. 20-10). En ocasiones, se desarrollan en huesos de la pelvis, en la escápula y en las costillas, y entonces adoptan con frecuencia formas sésiles. Más raramente, aparecen en huesos tubulares cortos de las manos y de los pies.

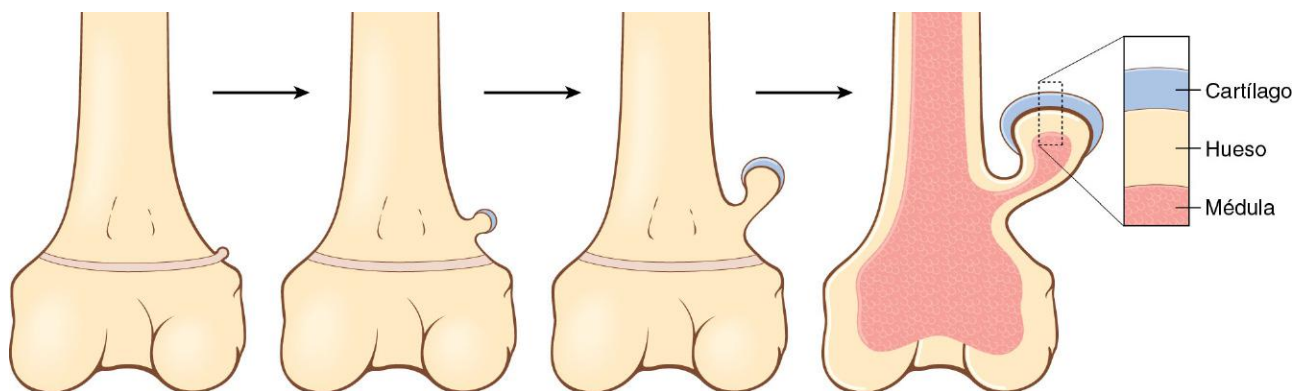


Figura 20-10 Desarrollo de un osteocondroma, que comienza con una excrecencia del cartílago epifisario.

MORFOLOGÍA

Los osteocondromas tienen un tamaño que varía entre 1 y 20 cm, y un casquete cartilaginoso que normalmente mide menos de 2 cm de espesor. El cartílago hialino es similar a una placa de crecimiento desorganizada que sufre un proceso de osificación endocondral. El hueso de nueva formación compone la parte interior de la cabeza y el tallo, mientras que la cortical y la región central del tallo se fusionan con la cortical y la cavidad medular del hueso que los alberga, respectivamente.

Características clínicas

Los osteocondromas son masas de crecimiento lento que pueden ser dolorosas si pinzan un nervio o si se fractura el tallo. En muchos casos, se trata de hallazgos casuales. La deformación del hueso subyacente en los osteocondromas hereditarios múltiples es indicativa de una alteración asociada del crecimiento epifisario. Los osteocondromas solitarios raras veces evolucionan a condrosarcoma u otros sarcomas, pero la transformación maligna es más frecuente en la forma múltiple hereditaria.

Condroma

Los condromas son neoplasias benignas de cartílago hialino. Cuando se originan dentro de la médula, se denominan *encondromas*, y si se desarrollan en la superficie del hueso, *condromas yuxtacorticales*. Los encondromas suelen diagnosticarse en personas de entre 20 y 50 años, típicamente son masas solitarias y se localizan en la región metafisaria de los huesos tubulares, preferentemente en los huesos tubulares cortos de las manos y de los pies. La *enfermedad de Ollier* se caracteriza por la aparición de *múltiples condromas* que afectan, preferentemente, al mismo lado del cuerpo, mientras que el *síndrome de Maffucci* es característica la presencia de *múltiples condromas asociados a hemangiomas de células fusiformes de tejidos blandos*.

PATOGENIA

Los encondromas que se producen en la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci con frecuencia contienen mutaciones puntuales que afectan a la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) o a la IDH2 y crean una actividad enzimática nueva. Las mismas mutaciones IDH se presentan como mutaciones somáticas en las leucemias mieloides agudas y los gliomas, pero en la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci se encuentran también con una frecuencia baja en los tejidos normales, lo que indicaría que se han producido en una etapa temprana durante el desarrollo embrionario, como ejemplo de mosaicismo genético.

MORFOLOGÍA

Los encondromas son nódulos traslúcidos grises o azules, normalmente menores de 5 cm en su diámetro máximo. En el examen microscópico se aprecian bien delimitados, compuestos por cartílago hialino que contiene condrocitos benignos en la citología. En la periferia se observa osificación endocondral, mientras que el centro normalmente se calcifica y muere. En la condromatosis múltiple hereditaria, los islotes de cartílago muestran mayor celularidad y atipia, por lo que distinguirlos del condrosarcoma es más complicado.

Características clínicas

La mayoría de los encondromas se detectan como hallazgos casuales, en ocasiones porque causan dolor o fracturas patológicas. En el estudio radiográfico, los nódulos de cartílago no mineralizados producen zonas transparentes ovoides bien delimitadas rodeadas por bordes finos de hueso radiodenso (*signo del anillo*). La matriz calcificada se manifiesta como opacidades irregulares. La posibilidad de crecimiento de los condromas es limitada y la mayoría de ellos se mantienen estables, aunque pueden reaparecer si la escisión no es completa. Los condromas solitarios sufren transformación maligna en contadas ocasiones, pero el riesgo es mayor en los que se asocian a encondromatosis. El síndrome de Maffucci se relaciona con un riesgo mayor de desarrollar otros tipos de procesos malignos, como carcinomas de ovario y gliomas cerebrales.

Condrosarcoma

El condrosarcoma es un tumor maligno del tejido conjuntivo (sarcoma) cuyas células elaboran y segregan matriz cartilaginosa neoplásica. Se clasifican en función de la localización (p. ej., *intramedular* frente a *yuxtacortical*) y de las variantes histológicas (descritas a continuación). Los condrosarcomas apenas representan la mitad de los casos de osteosarcomas, la mayoría de los pacientes tienen 40 años o más y la afectación de los hombres es dos veces mayor que la de las mujeres.

MORFOLOGÍA

El **condrosarcoma convencional, la variante más frecuente**, se origina dentro de la cavidad medular del hueso para formar una masa expansiva brillante que, a menudo, erosiona la cortical (fig. 20-11, A). Está formada por cartílago maligno, hialino y mixoide. Los **condrosarcomas mixoides** son de consistencia viscosa y gelatinosa, y la matriz rezuma desde la superficie de corte. La cortical adyacente está engrosada o erosionada, y el tumor crece con un frente compresivo amplio, que empuja el tejido circundante hacia los espacios medulares y los tejidos blandos. El grado tumoral está determinado por la celularidad, el grado de atipia citológica y la actividad mitótica (fig. 20-11, B). Los tumores de grado bajo son difíciles de distinguir de los encondromas, mientras que las lesiones de grados más altos contienen condrocitos pleomorfos, frecuentemente con figuras mitóticas.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con condrosarcomas convencionales de bajo grado tienen un segundo componente de alto grado poco diferenciado (**condrosarcomas indiferenciados**) que incluye focos de fibrosarcomas u osteosarcomas. Otras variantes histológicas son los **condrosarcomas de células claras y mesenquimatosos**.

Características clínicas

Habitualmente, los condrosarcomas se originan en la pelvis, el hombro y las costillas. Al contrario que los encondromas, raras veces afectan a las partes distales de los miembros. Típicamente, se manifiestan como masas dolorosas que aumentan progresivamente de tamaño. Un tumor de grado bajo y crecimiento lento provoca el adelgazamiento reactivo de la cortical, mientras que una neoplasia maligna de grado alto más agresiva la destruye y forma una masa de tejidos blandos. Por tanto, cuanto más radiotransparente sea el tumor, mayor será la probabilidad de que sea de grado alto. Asimismo, existe una correlación directa entre el grado y el comportamiento biológico del tumor. Afortunadamente, los condrosarcomas más convencionales son poco activos y de grado bajo, con una tasa de supervivencia a los

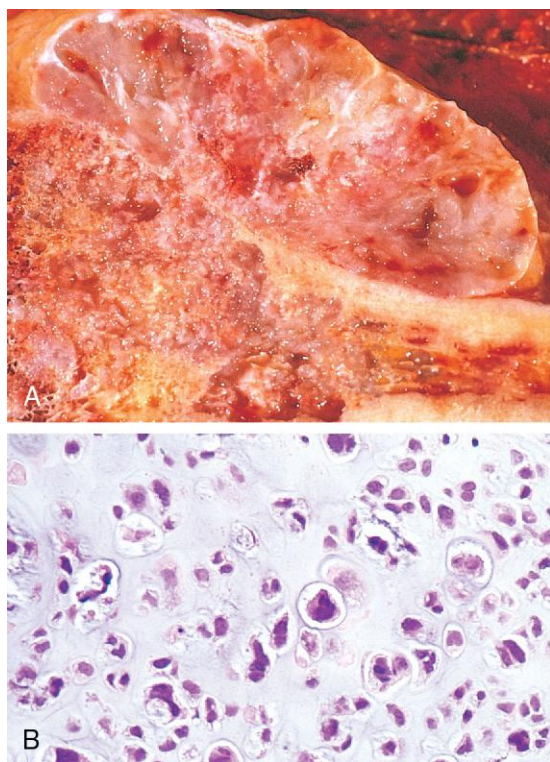


Figura 20-11 Condrosarcoma. **A.** Islotes de cartilago hialino y mixoide que expanden la cavidad medular y crecen a través de la corteza para formar una masa paracortical sésil. **B.** Condrocitos anaplásicos dentro de una matriz condroide.

5 años del 80-90% (frente al 43% en los tumores de grado 3). Los tumores de grado 1 metastatizan en raras ocasiones, mientras que el 70% de los de grado 3 tienden a diseminarse. El tamaño es otra característica pronóstica, de forma que los tumores mayores de 10 cm son mucho más agresivos que los más pequeños. Los condrosarcomas metastatizan por vía hematogena, preferentemente hacia los pulmones y el esqueleto. Los condrosarcomas convencionales son tratados mediante una resección quirúrgica amplia. En el tumor mesenquimatoso y en las variantes indiferenciadas se añade quimioterapia, debido a su evolución clínica agresiva.

Tumores fibrosos y fibroóseos

Los tumores fibrosos óseos son muy frecuentes y presentan una amplia diversidad de variantes morfológicas.

Defecto fibroso cortical y fibroma no osificante

Los defectos fibrosos corticales parecen constituir anomalías del desarrollo más que verdaderas neoplasias. En su inmensa mayoría, se trata de masas menores de 0,5 cm de diámetro que se originan en un plano excéntrico de las metáfisis de la zona distal del fémur o proximal de la tibia, y en el 50% de los casos son bilaterales o múltiples. Las lesiones más grandes (5-6 cm) evolucionan a fibromas no osificantes.

MORFOLOGÍA

Los defectos fibrosos corticales y los fibromas no osificantes se manifiestan como zonas radiotransparentes bien delimitadas rodeadas por una zona fina de esclerosis. En el examen macroscópico son grises o pardo-amarillentos, y en el microscó-

pico muestran lesiones celulares compuestas por fibroblastos citológicamente benignos y macrófagos activados, incluidas formas multinucleadas. Clásicamente, los fibroblastos presentan un patrón estoriforme (fig. 20-12). Las hemorragias y los depósitos de hemosiderina son hallazgos frecuentes.

Características clínicas

Los defectos fibrosos corticales son asintomáticos y, típicamente, solo se detectan como lesiones radiográficas casuales. La evolución clínica habitual se caracteriza por la diferenciación espontánea a hueso cortical normal en algunos años; por tanto, como norma, la biopsia no es necesaria. Los pocos casos que aumentan de tamaño hasta transformarse en un fibroma no osificante se pueden manifestar con fracturas patológicas. En tales casos, la biopsia es necesaria para descartar otros tumores.

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa es un tumor benigno en el que se encuentran todos los componentes del hueso normal, pero sin llegar a diferenciarse en estructuras maduras. La displasia fibrosa se manifiesta con uno de estos tres patrones clínicos: 1) afectación de un solo hueso (monostótica); 2) afectación de múltiples huesos (poliostótica), y 3) enfermedad poliostótica, asociada a manchas café con leche y anomalías endocrinas, en especial a pubertad precoz (*síndrome de McCune-Albright*). Las mutaciones del gen *GNAS*, que da lugar a una proteína G_s constitutivamente activa (v. capítulo 2), son responsables de todas las formas de displasia fibrosa. La mutación se produce durante la embriogénesis (mutaciones somáticas), lo que provoca el mosaicismo en el feto y en el adulto. El grado de la manifestación (monostótica, poliostótica o síndrome de McCune-Albright) depende: 1) del estadio de la embriogénesis en el que se adquirió la mutación, y 2) del destino de la célula que alberga la mutación inicial.

La displasia fibrosa monostótica representa el 70% de los casos. El tumor suele desarrollarse durante la segunda y la tercera décadas de la vida, sin una predilección clara por sexos. En orden descendente de frecuencia se afectan las costillas, el fémur, la tibia, los maxilares, la bóveda craneal y el húmero. Las lesiones a menudo son asintomáticas y con frecuencia se descubren casualmente. No obstante, la displasia fibrosa puede causar un importante aumento de tamaño y distorsión del hueso, es decir, si afecta a la cara o a la bóveda craneal puede desfigurarlas, así como causar dolor y fracturas patológicas.

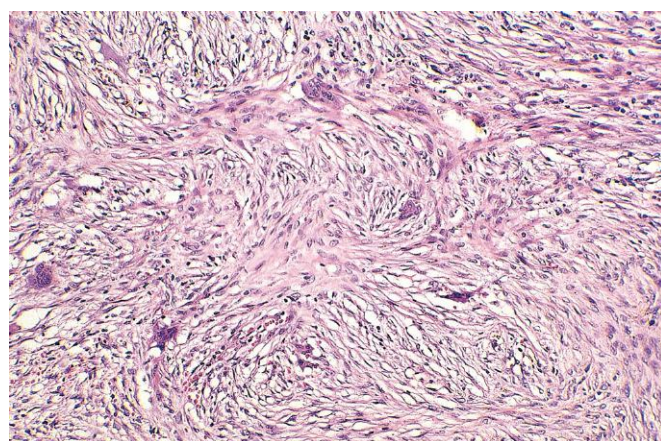


Figura 20-12 Defecto fibroso cortical o fibroma no osificante. Patrón estoriforme característico de células fusiformes intercaladas con células gigantes de tipo osteoclasto dispersas.

La *displasia fibrosa polioestótica sin disfunción endocrina* es la causa de la mayor parte de los casos restantes. Se manifiesta a una edad algo más temprana que el tipo monostótico. En orden descendente de frecuencia, el fémur, el cráneo, la tibia y el húmero son las localizaciones más afectadas. La afectación craneofacial se detecta en el 50% de los pacientes con afectación ósea moderada y en el 100% de los casos con enfermedad ósea extensa. La enfermedad polioestótica tiende a afectar a las cinturas escapular y pelviana, y provoca importantes deformaciones y fracturas espontáneas.

El *síndrome de McCune-Albright* se presenta en el 3% de todos los casos. Las endocrinopatías asociadas consisten en precocidad sexual (más a menudo en las niñas que en los niños), hipertiroidismo, adenomas hipofisarios secretores de hormona de crecimiento e hiperplasia suprarrenal primaria. La intensidad de las manifestaciones depende del número y del tipo de las células que albergan la mutación de la proteína G. Las lesiones óseas pueden ser unilaterales y la pigmentación de la piel se limita al mismo lado del cuerpo. Clásicamente, las máculas cutáneas son grandes, de color marrón oscuro o más claras (*café con leche*) y presentan formas irregulares.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, la displasia fibrosa se caracteriza por lesiones intramedulares bien delimitadas, de tamaños variables, con masas grandes que expanden y distorsionan el hueso. El tejido de la lesión es pardo o blanco y de aspecto granuloso. En el examen microscópico, muestra trabéculas curvadas de hueso reticular (que parecen letras chinas), sin osteoblastos en el borde, rodeados por una proliferación moderada de células fibroblásticas (fig. 20-13).

Curso clínico

La evolución natural depende de la extensión de la afectación ósea. Los pacientes con enfermedad monostótica suelen presentar síntomas mínimos. En el estudio radiográfico, las lesiones muestran un aspecto característico en vidrio deslustrado con bordes bien definidos. Las lesiones sintomáticas se curan con facilidad con tratamiento conservador. La afectación polioestótica a menudo se asocia a enfermedad progresiva con complicaciones óseas más graves (p. ej., fracturas, deformaciones de huesos largos y distorsión craneofacial). Más raramente, la enfermedad

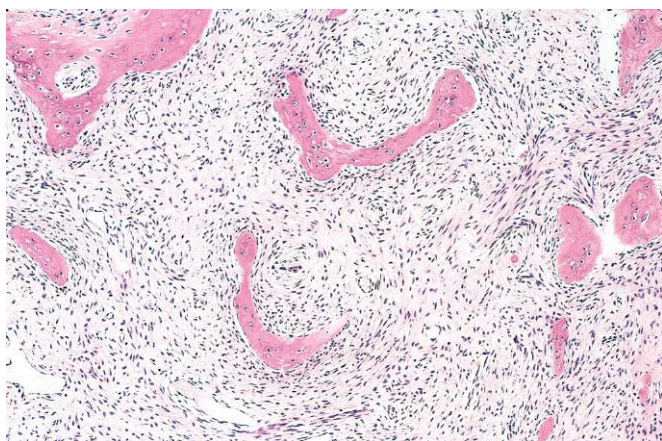


Figura 20-13 Displasia fibrosa. Trabéculas curvadas de hueso reticular que se originan en un tejido fibroso. Obsérvese la ausencia de osteoblastos bordeando los huesos.

polioestótica se puede transformar en un osteosarcoma, especialmente después de la radioterapia.

Otros tumores óseos

Sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo

El sarcoma de Ewing y los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, del inglés *primitive neuroectodermal tumors*) son tumores malignos primarios de células redondas pequeñas que afectan a huesos y a tejidos blandos. Comparten algunas características moleculares (descritas a continuación) y se definen mejor como variantes del mismo tumor, ya que solo difieren en cuanto al grado de diferenciación neuroectodérmica y al cuadro clínico. Los PNET presentan una clara diferenciación neural, mientras que los sarcomas de Ewing son indiferenciados.

El sarcoma de Ewing representa el 6-10% de los tumores óseos malignos primarios. Después del osteosarcoma, es el segundo sarcoma óseo más frecuente en la población pediátrica. La mayoría de los pacientes tienen entre 10 y 15 años de edad, y el 80% son menores de 20 años. La afectación es algo más frecuente en los chicos que en las chicas, y existe una predilección racial llamativa por los sujetos caucásicos, mientras que los de raza negra y los asiáticos se afectan raras veces. La anomalía cromosómica habitual es una translocación que causa la fusión del gen *EWS* en el cromosoma 22q12 con un miembro de la familia de factores de transcripción *ETS*. Las parejas de fusión más habituales son los genes *FL1* y *ERG* en los cromosomas 11q24 y 21q22, respectivamente. La proteína quimérica resultante actúa como un factor de transcripción, pero se desconoce la forma concreta en que contribuye a la oncogenia. Se han propuesto efectos en la diferenciación, la proliferación y la supervivencia. Estas translocaciones resultan importantes desde un punto de vista diagnóstico, ya que aproximadamente el 95% de los tumores tienen t(11;22)(q24;q12) o t(21;22)(q22;q12).

MORFOLOGÍA

El sarcoma de Ewing/PNET se origina en la cavidad medular e invade la cortical y el periostio para producir una masa tumoral blanda, parda o blanca, con frecuencia con hemorragias y necrosis. Está formada por sábanas de células redondas pequeñas y uniformes, que son algo más grandes que los linfocitos. Típicamente, las figuras mitóticas son escasas y hay poco estroma interpuesto (fig. 20-14). Las células tienen un citoplasma escaso rico en glucógeno. La presencia de **rosetas de Homer-Wright** (células tumorales que rodean en círculo un espacio fibrilar central) es indicativa de diferenciación neural.

Características clínicas

Típicamente, el sarcoma de Ewing/PNET se manifiesta como una masa dolorosa que aumenta de tamaño en las diáfisis de huesos tubulares largos (especialmente en el fémur) y en los huesos planos de la pelvis. Algunos pacientes tienen signos y síntomas sistémicos sugestivos de infección. En los estudios radiológicos se observa un tumor lítico destructivo con bordes infiltrantes y que se extiende hasta los tejidos blandos circundantes. Existe una reacción perióstica característica con depósito de hueso en un patrón en capas de cebolla.

El tratamiento consiste en quimioterapia y extirpación quirúrgica, con o sin radiación. La tasa de supervivencia a 5 años se sitúa actualmente en torno al 75% en los pacientes que presentan tumores localizados.

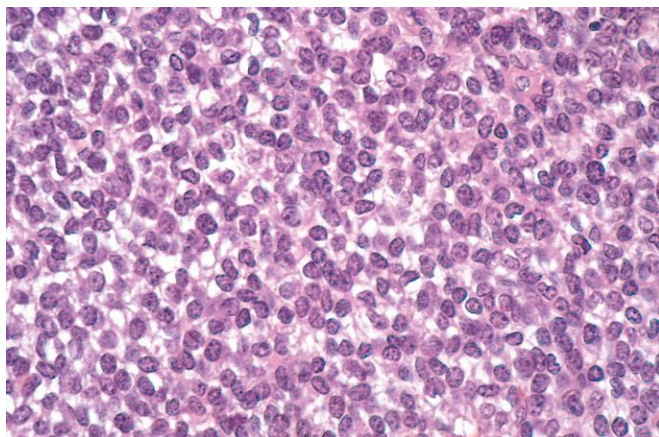


Figura 20-14 Sarcoma de Ewing. Sábanas de células redondas pequeñas con citoplasma claro escaso.

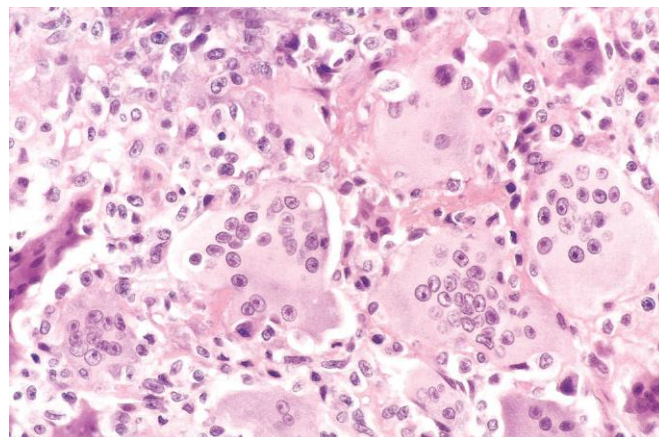


Figura 20-15 Tumor benigno de células gigantes que muestra abundantes células gigantes multinucleadas y un fondo de células mononucleadas.

Tumor de células gigantes del hueso

Los tumores de células gigantes (TCG) contienen células gigantes multinucleadas prominentes de tipo osteoclasto —de ahí el sinónimo *osteoclastoma*—. El TCG es un tumor óseo benigno relativamente frecuente, pero de comportamiento agresivo localmente, que aparece en personas de 20 a 40 años. A pesar de su nombre, el análisis molecular ha demostrado que el carácter neoplásico se debe a las células mononucleadas que contiene. Esas pueden estar relacionadas con las células precursoras de los osteoblastos, ya que expresan el RANKL, que puede estimular el desarrollo de células circundantes no neoplásicas de tipo osteoclasto.

MORFOLOGÍA

Los TCG son grandes, rojos o marrones y a menudo muestran degeneración quística. Están formados por células mononucleadas ovaladas uniformes y células gigantes dispersas de tipo osteoclasto que contienen 100 núcleos o más (fig. 20-15). Las figuras mitóticas son frecuentes y es habitual encontrar necrosis, hemorragia y formación de hueso reactivo.

Curso clínico

Aunque se puede afectar cualquier parte del hueso, la mayoría de los TCG se originan en la epífisis y afectan a la metáfisis de los huesos largos en la zona de la rodilla (distal del fémur y proximal de la tibia), causando dolor. En ocasiones, se manifiestan con fracturas patológicas. La mayoría de ellos son tumores solitarios. En la radiografía, se visualizan como masas grandes, excéntricas y puramente líticas, que, con frecuencia, destruyen la cortical, por lo que hacen protrusión en los tejidos blandos a modo de masa con una cubierta fina de hueso reactivo. Aunque los TCG se consideran benignos, aproximadamente en la mitad de los casos se produce la recidiva después de un legrado simple y hasta en el 2% se observa su diseminación hacia los pulmones a modo de lesiones localizadas que se curan mediante escisión local.

Enfermedad metastásica

Los tumores metastásicos son las neoplasias malignas más frecuentes en el hueso. Las vías de diseminación comprenden: 1) la extensión directa; 2) la diseminación linfática o hematógena, y 3) la diseminación intraespinal. Cualquier cáncer puede dispersarse hacia un hueso, pero hay algunos tumores que muestran una

predilección evidente por el esqueleto. En los adultos, más del 75% de las metástasis óseas se originan en cánceres de próstata, mama, riñón y pulmón. En los niños, el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el osteosarcoma, el sarcoma de Ewing y el rhabdiosarcoma son los orígenes más frecuentes de las metástasis óseas.

La mayoría de las metástasis afectan, en orden descendente de frecuencia, al esqueleto axial (columna vertebral, pelvis, costillas, cráneo y esternón) y a la zona proximal del fémur y del húmero. La médula roja de esas áreas facilita la implantación y el crecimiento de las células tumorales, como consecuencia de su abundante red capilar, del flujo sanguíneo lento y de la existencia de un entorno de nutrientes rico en factores de crecimiento.

El aspecto radiológico de las metástasis puede ser puramente lítico, puramente blástico o mixto. En las lesiones líticas (p. ej., tumores de riñón o pulmón y melanoma), las células metastásicas segregan sustancias como prostaglandinas, interleucinas y proteína relacionada con la PTH (PTHrP) que estimulan la reabsorción ósea osteoclástica. Las células tumorales no reabsorben directamente el hueso. De igual modo, los tumores metastásicos que provocan una respuesta osteoblástica (p. ej., adenocarcinoma de próstata) lo hacen estimulando la formación de hueso osteoblástico. La mayoría de las metástasis inducen una reacción lítica y blástica mixta.

RESUMEN

Tumores óseos

- La mayoría de los tumores óseos se clasifican en función de su homólogo tisular normal. Los tumores condroides y de matrices óseas están representados por igual. Las lesiones benignas son mucho más frecuentes que los tumores malignos. Los tumores metastásicos son la forma más frecuente de proceso maligno óseo.
- Los principales tipos de tumor se pueden dividir de la siguiente forma:
 - Neoplasias benignas
 - Defecto fibroso cortical /fibroma no osificante: células fusiformes organizadas en un patrón estoriforme
 - Displasia fibrosa: trabéculas curvilíneas de hueso reticular rodeadas por fibroblastos benignos
 - Osteoma osteoide: islotes de hueso reticular, que afectan, normalmente, a la zona proximal del fémur o de la tibia

Osteocondroma: excrecencias revestidas por cartílago en las placas de crecimiento epifisarias

Encondroma: nódulos de cartílago hialino

Tumor de células gigantes: compuesto por una mezcla de células mononucleadas neoplásicas y células gigantes reactivas de tipo osteoclasto, que ocupa, típicamente, las epífisis de huesos largos

- Neoplasias malignas

Osteosarcoma: tumor maligno mesenquimatoso que forma hueso. Supone el 20% de los tumores óseos primarios

Condrosarcoma: tumor mesenquimatoso maligno que forma cartílago

Sarcoma de Ewing: tumor agresivo de células redondas pequeñas de adolescentes con reordenamientos del gen EWS.

ARTICULACIONES

Las articulaciones son origen de varios trastornos, como degeneración, infecciones, lesiones de mecanismo inmunitario, alteraciones metabólicas y neoplasias malignas. En esta sección se describen las formas más frecuentes de artritis, es decir, artrosis o enfermedad articular degenerativa, algunas artritis autoinmunitarias, gota y artritis infecciosa, junto a los dos tumores articulares benignos más frecuentes.

ARTRITIS

Artrosis

La *artrosis* o *enfermedad articular degenerativa* es el trastorno articular más frecuente. Es un componente frecuente, incluso inevitable, del envejecimiento y constituye una causa importante de discapacidad física en personas mayores de 65 años. *La característica fundamental de la artrosis es la degeneración del cartílago articular*, y es probable que los cambios estructurales que se aprecian en el hueso subyacente sean secundarios. Aunque el término *artrosis* implica una enfermedad inflamatoria, se trata, principalmente, de un trastorno degenerativo del cartílago articular en el que los condrocitos responden al estrés biomecánico y biológico de una forma tal que se provoca la degradación de la matriz.

En la mayoría de los casos, la artrosis aparece de forma insidiosa con la edad y sin una causa desencadenante evidente (*artrosis primaria*). En tales casos, la enfermedad suele ser *oligoarticular* (es decir, afecta solo a algunas articulaciones), y las articulaciones más afectadas son las de las manos, las rodillas, las caderas y la columna. En aquellas circunstancias excepcionales (menos del 5% de los casos) en que la artrosis aparece en los jóvenes, existe, típicamente, alguna afección predisponente, como un traumatismo previo, una deformación

del desarrollo o una enfermedad sistémica subyacente, como la ocrónosis, la hemocromatosis o una obesidad importante. En esas condiciones, la enfermedad se denomina *artrosis secundaria* y a menudo afecta a una o a varias articulaciones predispuestas. El sexo tiene cierta influencia: las rodillas y las manos se afectan con mayor frecuencia en las mujeres, mientras que la afectación de las caderas se observa más en los hombres. Se calcula que la carga económica de la artrosis supera los 33.000 millones de dólares cada año en EE. UU.

MORFOLOGÍA

Los primeros cambios de la artrosis corresponden a alteraciones en la composición y en la estructura de la matriz. Los condrocitos tienen una capacidad limitada de proliferar y algunos se dividen para formar clones pequeños de células que segregan matriz sintetizada nueva. A continuación, se produce la **fibrilación y el agrietamiento de la matriz**, tanto vertical como horizontalmente, a medida que las capas superficiales del cartílago se van degradando (fig. 20-16, A). En esta etapa, en el examen macroscópico se evidencia una superficie articular de cartílago blando de aspecto granuloso, una afección que se conoce como **condromalacia**. Finalmente, se pierden porciones de todo el espesor del cartílago y la placa de hueso subcondral queda expuesta, que es alisada y bruñida por la fricción, con lo que adquiere el aspecto del marfil pulido (**osteoesclerosis**) (fig. 20-16, B). El hueso esponjoso subyacente crea un nuevo contrafuerte mediante la actividad osteoblástica. Algunas fracturas pequeñas provocan el desprendimiento de fragmentos de cartílago y hueso subcondral en la articulación,

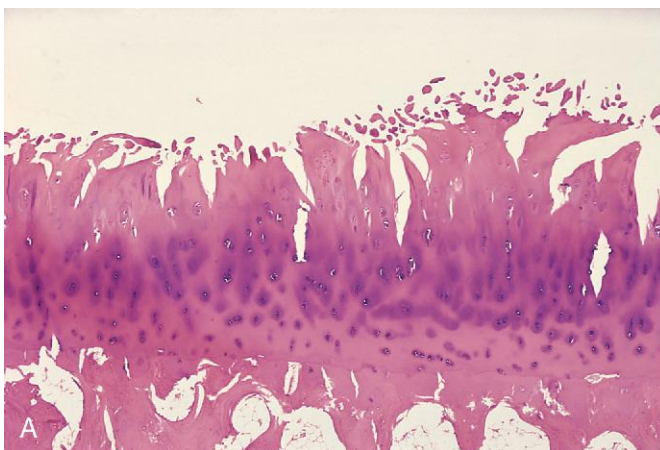


Figura 20-16 Artrosis. **A.** Demostración histológica de la fibrilación característica del cartílago articular. **B.** Artrosis intensa, con superficie articular esclerosada que deja expuesto el hueso subcondral (1), un quiste subcondral (2) y cartílago articular residual (3).

lo que da lugar a la formación de **cuerpos sueltos**. Los espacios que deja la fractura permiten la entrada forzada del líquido sinovial en las regiones subcondrales para formar quistes de pared fibrosa. Los **osteófitos** (excrecencias óseas) con forma de setas se desarrollan en los bordes de la superficie articular. En la enfermedad grave, un **paño sinovial** fibroso cubre las porciones periféricas de la superficie articular.

PATOGENIA

El cartílago articular se lleva la peor parte en las alteraciones degenerativas de la artrosis. El cartílago articular normal realiza dos funciones: 1) junto al líquido sinovial, permite un movimiento prácticamente sin fricciones dentro de la articulación, y 2) en las articulaciones que soportan el peso, la carga se dispersa por toda la superficie articular de tal forma que hace posible que los huesos subyacentes absorban el golpe y el peso. Para ejercer esas funciones, es necesario que el cartílago sea elástico (es decir, que recupere su estructura normal después de la compresión) y que tenga una fuerza tensora elevada. Esos atributos se obtienen por los proteoglicanos y colágeno de tipo II, respectivamente, producidos ambos por los condrocitos. Igual que sucede en el hueso del adulto, el cartílago articular sufre constantemente un proceso de degradación y reposición de la matriz. La función normal del condrocito es fundamental para mantener la síntesis y la degradación del cartílago, y cualquier desequilibrio conducirá a una artrosis.

La función de los condrocitos resulta afectada por varios agentes. Aunque la artrosis no es exclusivamente un fenómeno de desgaste, el estrés mecánico y el envejecimiento ocupan un lugar prominente. Los **factores genéticos**, incluidos los polimorfismos y las mutaciones de genes que codifican los componentes de la matriz y las moléculas de señalización, contribuyen a la susceptibilidad a la artrosis. El riesgo de padecerla también aumenta si lo hace la densidad del hueso y si las concentraciones de estrógenos se mantienen altas de forma constante.

Con independencia del estímulo desencadenante, existe un desequilibrio entre la expresión, la actividad y la señaliza-

ción de citocinas y factores de crecimiento que da lugar a la degradación y a la pérdida de la matriz. La artrosis inicial se caracteriza por el cartílago en degeneración que contiene más agua y menos proteoglicano (el componente proteoglicano confiere la turgencia y la elasticidad). La red de colágeno de tipo II también está disminuida, según parece como consecuencia de la disminución de la síntesis y del aumento de su degradación localmente. La apoptosis de los condrocitos es mayor. En conjunto, existe un compromiso de la fuerza tensora del cartílago y de su elasticidad. En respuesta a estas alteraciones degenerativas, los condrocitos proliferan e intentan «reparar» el daño sintetizando colágeno y proteoglicanos nuevos. Aunque estos cambios reparativos pueden mantener el ritmo en un primer momento, los producidos en la matriz y la pérdida de condrocitos predominarán finalmente.

Curso clínico

La artrosis es una enfermedad insidiosa que afecta predominantemente a pacientes a partir de los 50-60 años. Los signos y síntomas característicos consisten en un dolor molesto y profundo que se exacerba con el uso, rigidez matutina, chasquidos (sensación de roces o saltos en la articulación) y limitación de la amplitud de movimientos. El pinzamiento por los osteófitos de los agujeros de la columna provoca la compresión de las raíces nerviosas, con dolor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular y defectos neurológicos. Las articulaciones más afectadas son las caderas, las rodillas, las vértebras lumbares inferiores y cervicales, las articulaciones interfalángicas proximales y distales de los dedos, y las primeras articulaciones carpometacarpianas y tarsometatarsianas de los pies. Los **nódulos de Heberden** en los dedos, que representan osteófitos prominentes en las articulaciones interfalángicas distales, son típicos en las mujeres. Además de la inactividad completa, no hay forma alguna de prevenir o interrumpir la progresión de la artrosis primaria. Puede estabilizarse durante años, pero, en general, es lentamente progresiva. Con el tiempo se presenta una deformación articular importante pero, a diferencia de la artritis reumatoide (AR; descrita a continuación), no se produce la fusión. El tratamiento suele basarse en los síntomas y, en los casos graves, se realiza una artroplastia. En la figura 20-17 se

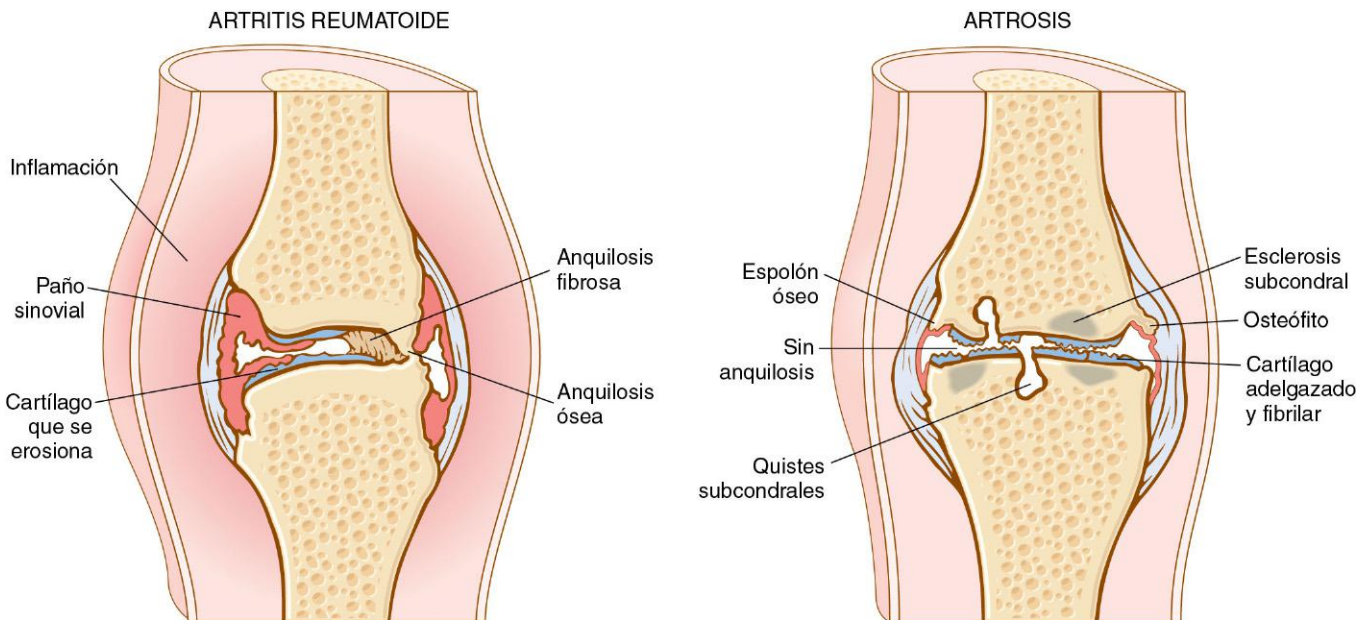


Figura 20-17 Comparación entre las características morfológicas de la artritis reumatoide (AR) y la artrosis.

presenta una comparación entre las características morfológicas más importantes de esos dos trastornos.

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica sistémica que afecta a muchos tejidos, pero que ataca, principalmente, a las articulaciones. Provoca una sinovitis proliferativa no supurada que, con frecuencia, evoluciona hasta la destrucción del cartílago articular y del hueso subyacente, con el resultado de una artritis incapacitante. Cuando aparece afectación extraarticular —por ejemplo, en la piel, el corazón, los vasos sanguíneos, músculos y pulmones—, la AR se puede parecer a un lupus o a la esclerodermia.

La AR es una afección relativamente frecuente, cuya prevalencia se aproxima al 1%. Es entre tres y cinco veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. La incidencia máxima se observa entre los 10 y los 40 años, pero ningún grupo de edad está a salvo.

PATOGENIA

La AR es una enfermedad autoinmunitaria que implica interacciones complejas y aún poco conocidas entre factores de riesgo genéticos y medioambientales, y el sistema inmunitario. Los cambios patológicos se deben, principalmente, a la **inflamación mediada por citocinas, cuya fuente principal son los linfocitos T CD4+** (fig. 20-18). Muchos pacientes también producen **anticuerpos frente a péptidos citrulinados**

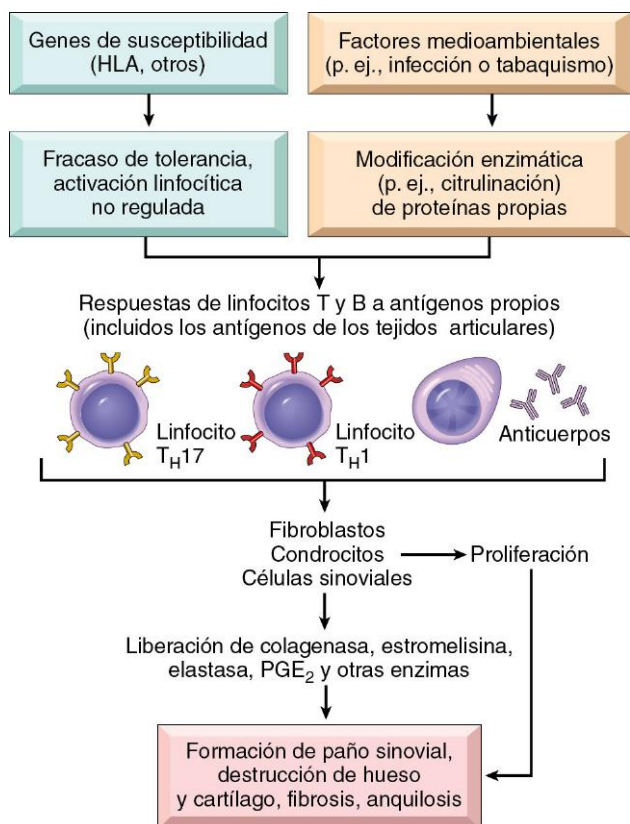


Figura 20-18 Principales procesos implicados en la patogenia de la artritis reumatoide. PGE₂, prostaglandina E₂.

cíclicos (PCC), que pueden contribuir a las lesiones articulares. Los PCC derivan de proteínas en las que los residuos de arginina se convierten en residuos de citrulina tras la traducción. En la AR se detectan anticuerpos frente a fibrinógeno citrulinado, colágeno de tipo II, α -enolasa y vimentina, entre los más importantes, y pueden formar inmunocomplejos que se depositan en las articulaciones. Esos anticuerpos son un marcador diagnóstico de la enfermedad y pueden participar en la lesión tisular.

Igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, la AR es un trastorno en el que los factores genéticos y medioambientales contribuyen a la desaparición de la tolerancia a los autoantígenos.

- **Factores genéticos:** se calcula que el 50% del riesgo de desarrollar AR está relacionado con factores genéticos. La susceptibilidad a la AR está relacionada con el locus HLA-DRB1. En estudios recientes de ligamiento y de asociación pangenómicos se ha demostrado que existe un gran número de genes que no pertenecen al sistema HLA, pero cuyos polimorfismos se asocian a la AR. Existe una importante asociación con un polimorfismo en el gen *PTPN22*, que codifica una tirosina fosfatasa que parece inhibir la activación de los linfocitos T.

- **Factores medioambientales:** son muchos los agentes infecciosos candidatos propuestos cuyos antígenos pueden activar los linfocitos T o B, pero ninguno ha podido ser relacionado de forma concluyente. Como ya se ha comentado, en al menos el 70% de los pacientes, la sangre contiene anticuerpos anti-PCC, que pueden producirse durante la inflamación. Los agentes nocivos inflamatorios y medioambientales, como el tabaquismo y las infecciones, pueden inducir la citrulinación de algunas proteínas propias y crear nuevos epítomos que desencadenen las reacciones autoinmunitarias.

Se ha propuesto que la enfermedad se activa en una persona predispuesta genéticamente por la activación de linfocitos T CD4+ colaboradores que responden a algún agente artrógeno, posiblemente microbiano o bien un autoantígeno como PCC (v. fig. 20-18). En la sinovial inflamada se pueden encontrar linfocitos CD4+ T_H1 y T_H17, linfocitos B activados, células plasmáticas y macrófagos, así como otras células inflamatorias, y en los casos graves es posible identificar folículos linfoides perfectamente formados con centros germinales. Por su parte, en el líquido sinovial se pueden detectar numerosas citocinas, como IL-1, IL-8, TNF, IL-6, IL-17 e interferón γ . Las citocinas producidas por los linfocitos T activados reclutan otros leucocitos, como los macrófagos, cuyos productos provocan lesiones tisulares, y que también activan las células sinoviales residentes para que produzcan enzimas proteolíticas, como la colagenasa, que median en la destrucción del cartílago, de los ligamentos y de los tendones de las articulaciones. El aumento de la actividad de los osteoclastos en las articulaciones contribuye a la destrucción del hueso en esta enfermedad, que puede deberse a la producción de la citocina RANKL, de la familia del TNF, por los linfocitos T activados. A pesar de la gran cantidad de citocinas producidas en la articulación en la AR, el TNF parece tener un papel esencial, como demuestra la notable eficacia de los antagonistas del TNF en los pacientes afectados, incluso cuando son resistentes a otros tratamientos.

A partir de varias observaciones experimentales y clínicas, se sospecha que el papel de los anticuerpos también es importante. Ya hemos comentado la contribución de los anticuerpos anti-PCC. En torno al 80% de los pacientes tienen autoanticuerpos séricos de inmunoglobulina M (IgM) (γ , con menor

frecuencia, IgA) que se unen a las porciones Fc de su propia IgG (auto-IgG). Esos autoanticuerpos se conocen como **factor reumatoide**. Pueden formar inmunocomplejos con la auto-IgG que se depositan en las articulaciones y otros tejidos, con lo que provocan inflamación y daño tisular. No obstante, aún se desconoce la función del factor reumatoide en la patogenia de las lesiones articulares o extraarticulares. Cabe destacar que parecen existir dos variantes de AR, una que se caracteriza por la presencia de anti-PCC y factor reumatoide, y otra en la que ambos autoanticuerpos están ausentes.

MORFOLOGÍA

En la AR se observa un amplio espectro de alteraciones morfológicas, las más graves de las cuales afectan a las articulaciones. Típicamente, la AR se manifiesta como una **artritis simétrica, que se localiza, principalmente, en las pequeñas articulaciones** de las manos y de los pies, los tobillos, las rodillas, las muñecas, los codos y los hombros. Con mayor frecuencia se afectan las articulaciones interfalángicas proximales y metacarpofalángicas, pero las interfalángicas distales están conservadas. Cuando se produce, la afectación axial se limita a la columna cervical superior. La afectación de la articulación de la cadera es muy poco frecuente. En el examen histológico, las articulaciones afectadas muestran una **sinovitis papilar crónica**, que se caracteriza por: 1) hiperplasia y proliferación de las células sinoviales; 2) infiltrados perivasculares densos de células inflamatorias (que, con frecuencia, forman folículos linfoides) en la sinovial, formados por linfocitos T CD4+, células plasmáticas y macrófagos; 3) aumento de la vascularización debido a la angiogenia; 4) neutrófilos y agregados de fibrina en organización en la superficie sinovial y en el espacio articular, y 5) incremento de la actividad de los osteoclastos en el hueso subyacente, lo que facilita la penetración sinovial y la erosión del hueso periarticular. El aspecto clásico es el de un **paño sinovial**, formado por células de revestimiento sinovial en proliferación mezcladas con células inflamatorias, tejido de granulación y tejido conjuntivo fibroso. El crecimiento excesivo de este tejido es tan

exuberante que la membrana sinovial, normalmente fina y lisa, se transforma en proyecciones expansivas (vellosas), edematosas y exuberantes (fig. 20-19, A-C). Cuando la afectación articular inflamatoria es florida, suele desarrollarse edema de los tejidos blandos periarticulares, que, clásicamente, se manifiesta, en primer lugar, por una tumefacción fusiforme de las articulaciones interfalángicas proximales. Con la progresión de la enfermedad, el cartílago articular subyacente al paño sinovial se erosiona y, con el tiempo, prácticamente se destruye. También resulta afectado y se erosiona el hueso subarticular. Finalmente, el paño sinovial termina llenando el espacio articular, y las consecuentes **fibrosis y osificación** pueden causar una **anquilosis** permanente. Los signos radiográficos característicos son el derrame articular y la osteopenia yuxtaarticular, con erosiones y estrechamiento del espacio articular, y la pérdida del cartílago articular. La destrucción de los tendones, de los ligamentos y de las cápsulas articulares produce las deformaciones características, incluidas la desviación radial de la muñeca, la desviación cubital de los dedos y anomalías con flexión-hiperextensión de los dedos (deformaciones en cuello de cisne o en ojal).

Los **nódulos subcutáneos reumatoides** se desarrollan en una cuarta parte de los pacientes, siguiendo la superficie extensora del antebrazo u otras áreas sujetas a presión mecánica. Con menor frecuencia, se pueden formar en los pulmones, el bazo, el corazón, la aorta y otras vísceras. Se trata de masas firmes, redondeadas u ovoides, no dolorosas, que pueden llegar a medir hasta 2 cm de diámetro y que, en el examen microscópico, se caracterizan por focos centrales de necrosis fibrinoide rodeada por una empalizada de macrófagos que, a su vez, está bordeada por tejido de granulación y linfocitos (fig. 20-20).

Los pacientes con enfermedad erosiva grave, nódulos reumatoides y concentraciones elevadas de **factor reumatoide** tienen riesgo de desarrollar síndromes vasculíticos. La vasculitis necrosante aguda afecta a arterias pequeñas o grandes. La afectación serosa se puede manifestar como pleuritis y/o pericarditis fibrinosa. El parénquima pulmonar puede dañarse por fibrosis intersticial progresiva. Las alteraciones oculares, como la uveítis y la queratoconjuntivitis (similares a las del síndrome de Sjögren; v. capítulo 4), pueden ser prominentes en algunos casos.

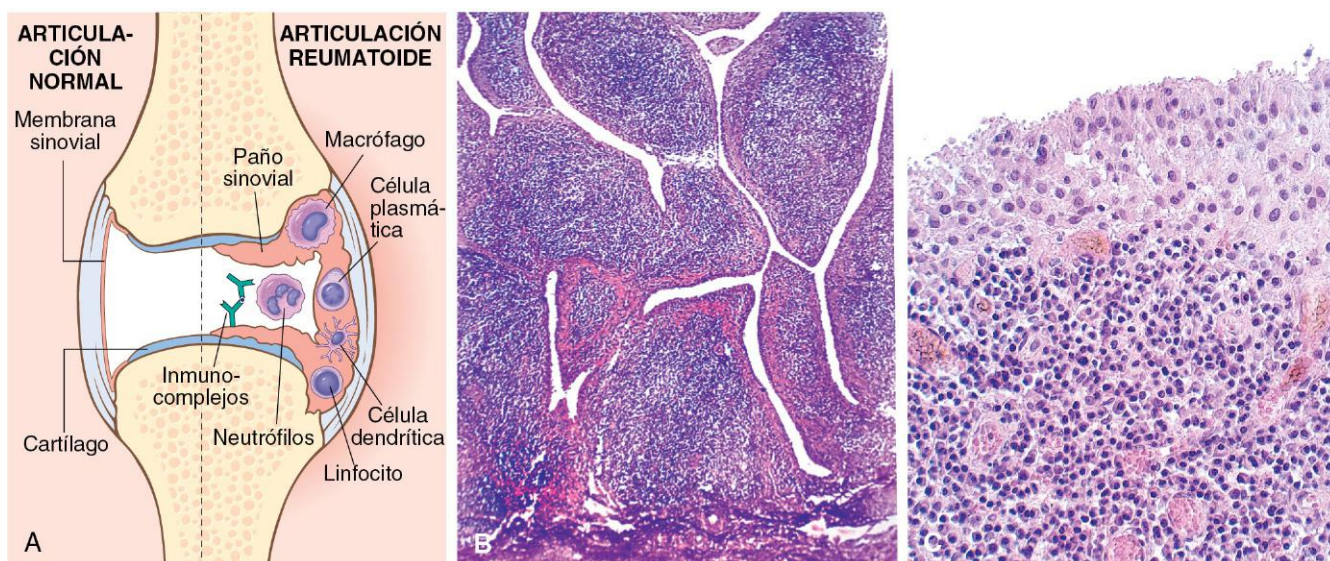


Figura 20-19 Artritis reumatoide. **A.** Lesión articular. **B.** Sinovial que muestra hiperplasia papilar causada por un infiltrado inflamatorio denso. **C.** Sinoviocitos hipertrofiados con numerosos linfocitos y células plasmáticas subyacentes.

(A, modificada con autorización a partir de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2:364, 2002.)

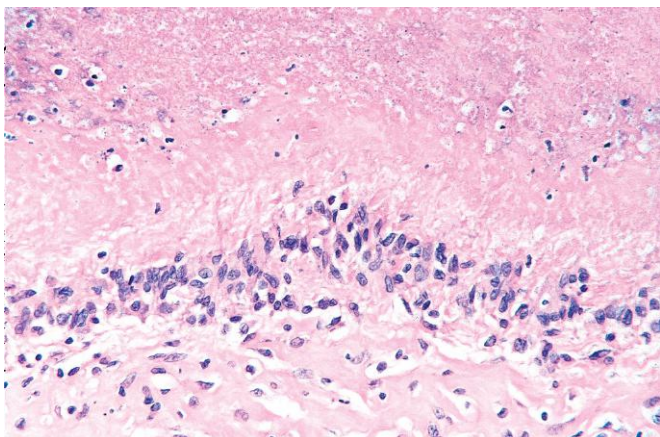


Figura 20-20 Nódulo reumatoide. Área serpiginosa de colágeno necrobiótico rodeado por una empalizada de histiocitos.

Características clínicas

Aunque la AR es, básicamente, una artritis poliarticular simétrica, también puede cursar con síntomas generales, como debilidad, malestar y febrícula. Muchas de las manifestaciones sistémicas son consecuencia de los mismos mediadores que causan inflamación articular (p. ej., IL-1 o TNF). La artritis aparece por primera vez de manera insidiosa, con dolor y rigidez de las articulaciones, en particular por la mañana. A medida que avanza la enfermedad, las articulaciones aumentan de tamaño, con limitación del movimiento, y con el tiempo puede aparecer la anquilosis completa. La afectación vasculítica de las extremidades puede dar lugar a un fenómeno de Raynaud y a úlceras crónicas en las piernas. Esta afectación multisistémica se puede distinguir del lupus, de la esclerodermia, de la polimiositis, de la dermatomiositis y de la enfermedad de Lyme, así como de otras formas de artritis. Para establecer el diagnóstico correcto, son útiles: 1) los hallazgos característicos del estudio radiográfico; 2) un líquido sinovial turbio, estéril, con viscosidad baja, formación del coágulo de mucina deficiente y neutrófilos con cuerpos de inclusión, y 3) presencia de anti-PCC y factor reumatoide (80% de los pacientes).

La evolución clínica de la AR es muy variable. La enfermedad puede estabilizarse o, incluso, resolverse en una minoría de pacientes. Sin embargo, en la mayor parte de los casos sigue una evolución crónica remitente-recidivante. En el pasado, la evolución natural de esta enfermedad ha cursado con destrucción articular progresiva que provoca discapacidad en 10-15 años. La evolución ha mejorado muchísimo tras los últimos avances terapéuticos, incluido el tratamiento agresivo de la AR inicial y la introducción de los agentes biológicos muy eficaces, que antagonizan los efectos del TNF. La AR es una causa importante de amiloidosis reactiva (v. capítulo 4), que se desarrolla en el 5-10% de estos pacientes, en particular en los que padecen una enfermedad grave de larga duración.

Artritis reumatoide juvenil

La *AR juvenil* (ARJ) no es una sola enfermedad, sino que engloba un grupo de trastornos multifactoriales con componentes medioambientales y genéticos. Esas afecciones son de etiología desconocida y se clasifican en función de su presentación como oligoartritis, poliartritis y afectación sistémica (enfermedad de Still). Es frecuente que las articulaciones grandes estén afectadas, con signos y síntomas como tumefacción articular, calor, dolor y pérdida funcional antes de los 16 años, que persisten durante más de 6 semanas. También pueden verse manifestaciones inflamatorias extraarticulares, como uveítis. Los factores de riesgo

habituales consisten en susceptibilidad genética (como variantes particulares de HLA y del gen *PTPN22*) y, quizá, infección. Igual que en la AR del adulto, es probable que la patogenia afecte a la activación de linfocitos T_H1 y T_H17 , que, a su vez, activan a los linfocitos B, a los macrófagos y a los fibroblastos para producir anticuerpos y varias citocinas, incluidos el TNF, la IL-1 y la IL-6, que, finalmente, dañarán las estructuras articulares.

Espondiloartropatías seronegativas

Las características clínicas, morfológicas y genéticas permiten distinguir estos trastornos de la AR y otras artritis. Las espondiloartropatías se caracterizan por las siguientes propiedades:

- Cambios patológicos que comienzan en las inserciones ligamentosas en el hueso, y no en la sinovial
- Afectación de las articulaciones sacroilíacas, con o sin artritis en otras articulaciones periféricas
- Ausencia de factor reumatoide (de ahí su denominación *seronegativas*)
- Asociación con HLA-B27

Este grupo de trastornos comprende varias entidades clínicas, de las cuales la espondilitis anquilosante es el prototipo. Otros son el síndrome de Reiter, la artritis psoriásica, espondilitis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal y artropatías reactivas después de infecciones (p. ej., por *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Helicobacter* o *Campylobacter*). La sacroilitis es una manifestación frecuente de todos esos trastornos. Se distinguen unos de otros por las articulaciones periféricas que resultan afectadas en concreto, además de por las manifestaciones extraesqueléticas asociadas (p. ej., la uretritis, la conjuntivitis y la uveítis son características del síndrome de Reiter). Aunque se cree que las infecciones desencadenantes y los mecanismos inmunitarios explican la mayoría de las espondiloartropatías seronegativas, su patogenia sigue siendo desconocida.

Gota

La gota afecta al 1% de la población y muestra predilección por los hombres. Se debe a la presencia de cantidades excesivas de ácido úrico, un producto final del metabolismo de las purinas, dentro de los tejidos y líquidos corporales. Los cristales de urato monosódico precipitan desde los líquidos corporales sobresaturados e inducen una reacción inflamatoria aguda. La gota se caracteriza por episodios recidivantes de artritis aguda, a veces acompañada por la formación de agregados cristalinos grandes que se denominan *tofós*, con la posible deformación articular permanente. Aunque la concentración elevada de ácido úrico es un componente esencial de la gota, no todas las personas con cifras altas de ácido úrico tendrán gota, ya que los factores genéticos y medioambientales también contribuyen a su patogenia. Tradicionalmente, la gota se divide en primaria y secundaria, que causan el 90 y el 10% de los casos, respectivamente (tabla 20-3). La *gota primaria* designa los casos en los que la causa básica es desconocida o (con menor frecuencia) en la que el trastorno se debe a un defecto congénito del metabolismo que provoca la hiperuricemia. En la *gota secundaria*, la causa de la hiperuricemia es conocida, pero la gota no es necesariamente el trastorno clínico principal ni, incluso, el dominante.

MORFOLOGÍA

Las principales manifestaciones morfológicas de la gota son la artritis aguda, la artritis tofácea crónica, tofos en varias localizaciones y la nefropatía gotosa.

Tabla 20-3 Clasificación de la gota

Categoría clínica	Defecto metabólico
Gota primaria (90% de los casos)	
Defectos enzimáticos: desconocidos (85-90% de los casos)	Sobreproducción de ácido úrico Excreción normal (mayoría) Aumento de la excreción (minoría) Excreción insuficiente de ácido úrico con producción normal
Defectos enzimáticos conocidos: por ejemplo, deficiencia parcial de HGPRT (poco frecuente)	Sobreproducción de ácido úrico
Gota secundaria (10% de los casos)	
Asociada a aumento del metabolismo de los ácidos nucleicos: por ejemplo, leucemias	Sobreproducción de ácido úrico con aumento de la excreción urinaria
Nefropatía crónica	Descenso de la excreción del ácido úrico con producción normal
Errores congénitos del metabolismo	Sobreproducción de ácido úrico con aumento de la excreción urinaria, por ejemplo, deficiencia completa de HGPRT (síndrome de Lesch-Nyhan)

HGPRT, hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa.

La **artritis aguda** se caracteriza por un infiltrado neutrófilo denso que se encuentra en la sinovial y el líquido sinovial. Es frecuente identificar **crisales de urato monosódico**, largos, finos y aciculares, en el citoplasma de los neutrófilos, así como pequeños cúmulos en la sinovial, que se ve edematosa y congestionada, con células inflamatorias mononucleadas dispersas. La crisis remite cuando el episodio de cristalización decae y los cristales vuelven a solubilizarse.

La **artritis tofácea crónica** se debe a la precipitación repetida de los cristales de urato durante las crisis agudas. Los uratos pueden incrustarse profundamente en las superficies articulares y forman depósitos visibles en la sinovial (fig. 20-21, A). Esta se vuelve hiperplásica, fibrótica y engrosada por la presencia de células inflamatorias y forma un paño sinovial que destruye el cartílago subyacente y provoca erosiones óseas yuxtaarticulares. En los casos graves, se produce una anquilosis fibrosa u ósea que determina la pérdida de la función articular.

Los tofos son patognomónicos de la gota. Se forman a partir de agregados grandes de cristales de urato rodeados por una reacción inflamatoria intensa de linfocitos, macrófagos y células gigantes de cuerpo extraño, que intentan engullir las masas de cristales (fig. 20-21, B). Los tofos pueden aparecer en el cartílago articular y en los ligamentos periarticulares, los tendones y los tejidos blandos, incluidos los lóbulos de la oreja, los cartílagos nasales y la piel de la yema de los dedos. Los tofos superficiales pueden provocar ulceraciones grandes de la piel suprayacente.

La **nefropatía gotosa** consiste en complicaciones renales asociadas al depósito de urato, que forma tofos medulares, precipitaciones intratubulares, cristales de ácido úrico libre o litiasis renales en cantidades variables. Se pueden presentar complicaciones secundarias, como la pielonefritis, en especial cuando hay obstrucción urinaria.

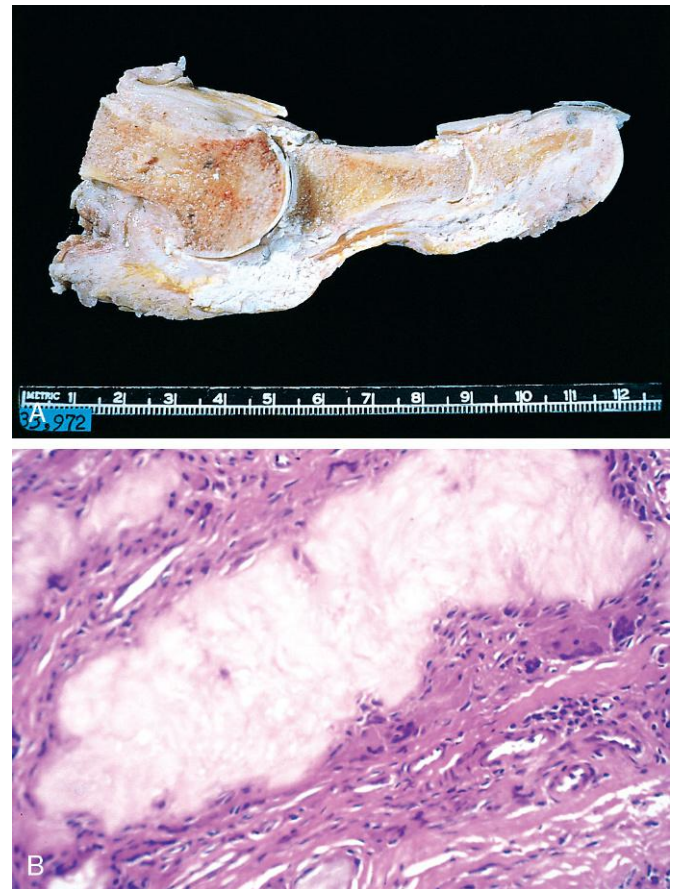


Figura 20-21 Gota. **A.** Dedo gordo del pie amputado con tofos blancos que afectan a la articulación y a los tejidos blandos. **B.** Microfotografía de un tofo gotoso. El agregado de cristales de urato disueltos está rodeado por fibroblastos reactivos, células inflamatorias mononucleadas y células gigantes.

PATOGENIA

Las concentraciones elevadas de ácido úrico pueden ser consecuencia de la producción excesiva y/o a la disminución de la excreción de ácido úrico (v. tabla 20-3). La mayoría de los casos de gota se caracterizan por la producción excesiva primaria de ácido úrico. Con menor frecuencia, este se produce en tasas normales y la hiperuricemia aparece por la reducción de la excreción renal de urato. Para comprender esas influencias, está justificado revisar brevemente la síntesis y excreción normal del ácido úrico.

- **Síntesis de ácido úrico.** El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas y, en consecuencia, el aumento de la síntesis de urato refleja alguna anomalía en la producción del nucleótido purina. La síntesis de nucleótidos purínicos implica la participación de dos vías diferentes pero interconectadas: la *de novo* y la de rescate.
- La **vía de novo** participa en la síntesis de nucleótidos purínicos a partir de precursores no purínicos.
- La **vía de rescate** participa en la síntesis de nucleótidos purínicos a partir de las bases purínicas libres que proceden de la ingesta alimentaria y del catabolismo de los ácidos nucleicos de los nucleótidos purina.
- **Excreción de ácido úrico.** El ácido úrico circulante se filtra libremente en el glomérulo y es reabsorbido, casi por completo, por los túbulos proximales del riñón. Una pequeña fracción del ácido úrico reabsorbido vuelve a ser

segregada, posteriormente, en la zona distal de la nefrona y excretada por la orina.

Aunque en la mayoría de los casos se desconoce la causa de la biosíntesis excesiva de ácido úrico en la **gota primaria**, algunos casos aislados presentan defectos enzimáticos identificables. Por ejemplo, la ausencia completa de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT), una enzima esencial en la vía de rescate, da lugar al **síndrome de Lesch-Nyhan**. En la **gota secundaria**, la hiperuricemia se puede deber al aumento de la producción de urato (p. ej., lisis celular rápida durante la quimioterapia de un linfoma o una leucemia) o a la disminución de su excreción (insuficiencia renal crónica). La reducción de la excreción renal también puede deberse a fármacos como diuréticos tiazídicos, quizá por sus efectos en el transporte tubular de ácido úrico.

Sea cual sea la causa, el aumento de las concentraciones de ácido úrico en sangre y en otros líquidos corporales (p. ej., el sinovial) provoca la precipitación de los cristales de urato monosódico, que, a su vez, activan una cadena de acontecimientos que culminan en la lesión articular (fig. 20-22). Se cree que los cristales de urato activan directamente el sistema de complemento, con lo que provocan la producción de mediadores quimiotácticos y proinflamatorios. Los cristales son fagocitados por los macrófagos y, a continuación, reconocidos por el sensor intracelular denominado inflammasoma (v. capítulo 2), que se activa y estimula la producción de la citocina IL-1. Esta es

un mediador de la inflamación y causa la acumulación local de neutrófilos y macrófagos en las articulaciones y membranas sinoviales. Esas células se activan y provocan la liberación de una serie de mediadores adicionales como quimiocinas, otras citocinas, radicales libres tóxicos y leucotrienos —en particular, leucotrieno B_4 —. Los neutrófilos activados también liberan enzimas lisosómicas destructivas. Asimismo, las citocinas pueden activar directamente las células sinoviales y del cartílago, para liberar proteasas (p. ej., collagenasa) que exacerban la lesión tisular. La artritis aguda resultante remite en días o semanas, incluso sin tratamiento. Sin embargo, los brotes de repetición pueden provocar un daño permanente, como el que se observa en la artritis tofácea crónica.

Características clínicas

La gota es más frecuente en hombres que en mujeres. Normalmente, no causa síntomas antes de los 30 años. Los factores de riesgo de la enfermedad son obesidad, ingesta excesiva de alcohol, consumo de alimentos ricos en purinas, diabetes, síndrome metabólico e insuficiencia renal. Los polimorfismos de los genes implicados en el transporte y la homeostasis del urato, como *URAT1* y *GLUT9*, también se asocian a hiperuricemia y gota.

Clásicamente, se reconocen cuatro estadios: 1) hiperuricemia asintomática; 2) artritis gotosa aguda; 3) gota «intercrítica», y 4) gota tofácea crónica. La *hiperuricemia asintomática* aparece hacia la pubertad en los chicos y después de la menopausia en las mujeres.

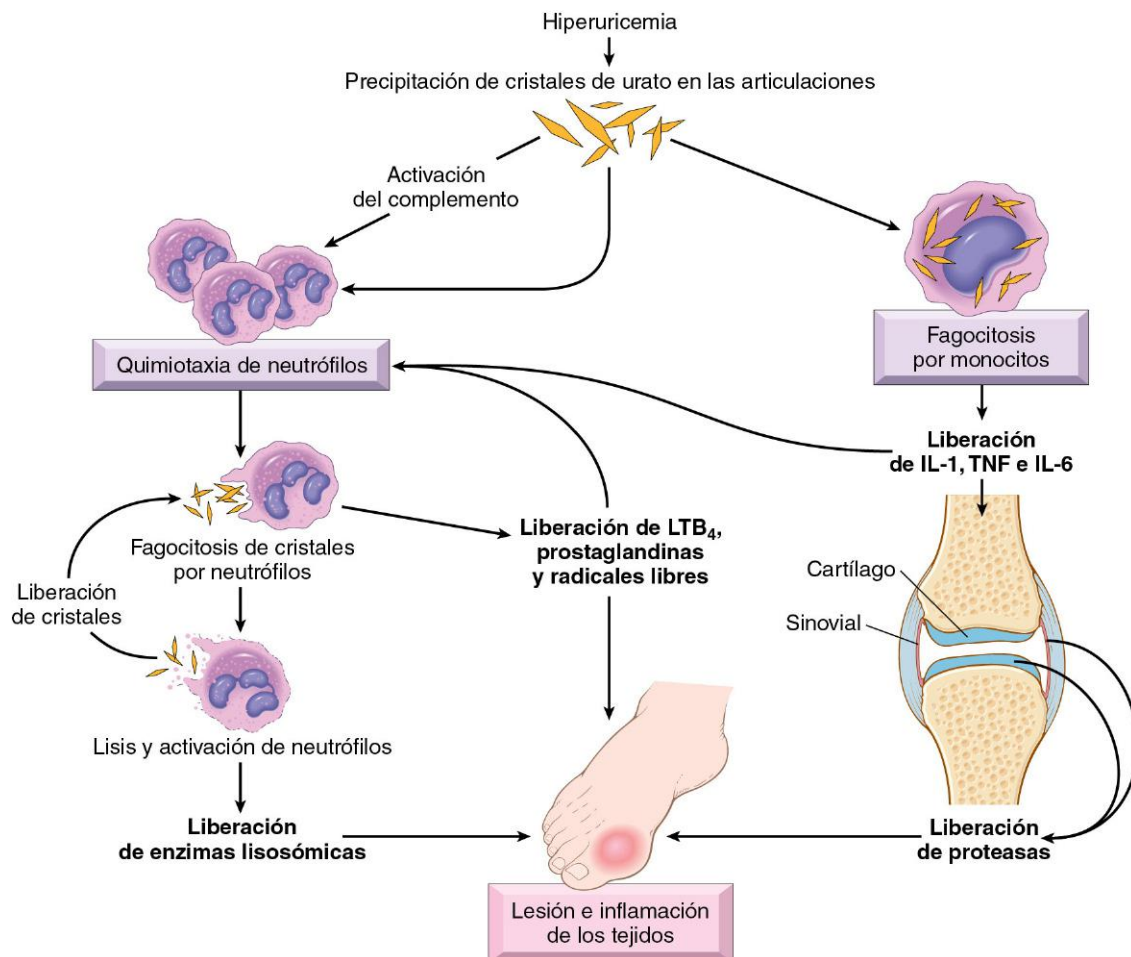


Figura 20-22 Patología de la artritis gotosa aguda. IL, interleucina; LTB₄, leucotrieno B₄; TNF, factor de necrosis tumoral.

Después de un período de varios años aparece la *artritis aguda* en forma de un dolor articular atroz de inicio súbito, asociado a eritema localizado y calor. Los síntomas generales son poco frecuentes, excepto, quizá, la fiebre leve. La inmensa mayoría de los primeros ataques son monoarticulares y el 50% se producen en la primera articulación metatarsofalángica (dedo gordo), y el 90%, en el empeine, el tobillo, el talón o la muñeca. Sin tratamiento, la artritis gotosa aguda puede durar entre horas y semanas, pero se resuelve gradualmente por completo y el paciente entra en un *período intercrítico asintomático*. Aunque algunas personas afortunadas nunca vuelven a tener otra crisis, la mayoría presenta un segundo episodio tras meses o pocos años. Sin tratamiento adecuado, las crisis reaparecen a intervalos cada vez más cortos y con frecuencia se convierten en poliarticulares. Finalmente, después de 10 años, más o menos, los síntomas ya no se resuelven después de cada crisis y la enfermedad evoluciona a una *gota tofácea crónica*. En este momento, las radiografías muestran la erosión ósea yuxtaarticular característica, causada por depósitos de cristales y por la pérdida del espacio articular. La progresión desemboca en una enfermedad incapacitante grave.

Las manifestaciones renales de la gota pueden aparecer como un cólico renal asociado a emisión de arenilla y piedras, que puede evolucionar a nefropatía gotosa crónica. Aproximadamente el 20% de las personas con gota crónica fallecen por la insuficiencia renal.

Hay muchos fármacos que abortan o previenen las crisis agudas de artritis y movilizan los depósitos tofáceos. Su uso es importante, ya que muchos aspectos de la gota están relacionados con la duración y con la intensidad de la hiperuricemia. En general, la gota no acorta la duración de la vida, pero, ciertamente, sí deteriora la calidad de la misma.

Seudogota

La *seudogota* también se conoce como *condrocalcinosis* o, más formalmente, como enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio. Los depósitos de cristales aparecen, en primer lugar, en estructuras que contienen cartílago, como los meniscos, los discos intervertebrales y las superficies articulares. Cuando los depósitos adquieren un tamaño suficiente se pueden romper e inducir la reacción inflamatoria. Típicamente, la pseudogota se manifiesta por primera vez en personas de 50 años de edad o mayores y es más frecuente a medida que avanza la edad. Puede llegar a alcanzar una prevalencia del 30 al 60% en personas de 85 años o mayores. No existe predilección por sexos o razas.

Aunque se desconocen las vías que provocan la formación de cristales, es probable que estén implicadas la producción excesiva de pirofosfato o la disminución de su degradación, lo que provoca su acumulación y la cristalización final con el calcio que contienen los condrocitos que rodean la matriz. Las mutaciones del transportador de pirofosfato transmembranoso se asocian a una forma familiar poco frecuente de la enfermedad, en la que los cristales evolucionan en edades relativamente tempranas de la vida y aparece una artrosis intensa.

Gran parte de la patología articular que se presenta en la pseudogota implica el reclutamiento y la activación de células inflamatorias y es similar a la que se produce en la gota (v. anteriormente). Los signos clínicos pueden persistir desde varios días a semanas, y la afectación articular puede ser monoarticular o poliarticular. Las localizaciones más frecuentes son las rodillas, seguidas de las muñecas, los codos, los hombros y los tobillos. Finalmente, el 50% de los pacientes presentan daños articulares importantes. El tratamiento es de soporte; no se conoce ningún tratamiento que impida o retrase la formación de los cristales.

Artritis infecciosa

Los microorganismos de todo tipo pueden alojarse en las articulaciones durante su diseminación hematógena. Las estructuras articulares también pueden infectarse mediante inoculación directa o por dispersión contigua desde una osteomielitis o un absceso de tejidos blandos. La artritis infecciosa es grave, ya que puede provocar la destrucción articular rápida y deformaciones permanentes.

Artritis supurada

Las bacterias pueden sembrar las articulaciones durante los episodios de bacteriemia. En tal caso, la infección articular casi siempre desemboca en una artritis supurada. Aunque prácticamente cualquier bacteria puede ser la causante, *Haemophilus influenzae* predomina en niños menores de 2 años, *S. aureus* es el principal responsable en niños mayores y adultos, y el gonococo es prevalente en adolescentes mayores y adultos jóvenes. Los pacientes con drepanocitosis tienden a presentar infección por *Salmonella* a cualquier edad. Ambos sexos se afectan por igual, excepto en la artritis gonocócica, que se presenta, principalmente, en mujeres sexualmente activas. En este grupo, las que presentan deficiencias de determinadas proteínas del complemento (C5, C6 y C7) son particularmente susceptibles a presentar infecciones gonocócicas diseminadas y, por tanto, artritis.

La presentación clásica cursa con el inicio súbito de dolor, enrojecimiento y tumefacción de la articulación afectada, con restricción de la amplitud de movimientos. La fiebre, la leucocitosis y la elevación de la velocidad de sedimentación globular son frecuentes. En las infecciones gonocócicas, la evolución tiende a ser más subaguda. En el 90% de los casos de artritis supurada no gonocócica la infección afecta solo a una articulación —normalmente la rodilla—, seguida de la cadera, un hombro, un codo, una muñeca y la articulación esternoclavicular. Típicamente, en la aspiración articular se obtiene un líquido purulento en el que es posible identificar el agente causante.

Artritis de Lyme

La enfermedad de Lyme se debe a la infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por garrapatas de ciervos del complejo *Ixodes ricinus*. Recibe su nombre de la ciudad de Connecticut donde fue identificada esta enfermedad por primera vez en los años setenta. Con más de 20.000 casos declarados cada año, es la enfermedad causada por artrópodos más importante en EE. UU. Tal como sucede con otra entidad grave causada por espiroquetas, la sífilis, la enfermedad de Lyme afecta a varios sistemas de órganos y en su forma clásica evoluciona siguiendo tres estadios sucesivos. En el *estadio 1*, las espiroquetas *Borrelia* se multiplican en el lugar de la picadura de la garrapata y provocan una zona de enrojecimiento que aumenta de tamaño, a menudo con un centro indurado o pálido. Esta lesión cutánea, conocida como *eritema crónico migratorio*, se puede acompañar por fiebre y linfadenopatías, pero suele desaparecer en pocas semanas. En el *estadio 2*, o *estadio diseminado precoz*, las espiroquetas se diseminan por vía hematógena y provocan lesiones cutáneas secundarias de aspecto anular, con linfadenopatías, dolor articular y muscular migratorio, arritmias cardíacas y meningitis, a menudo con afectación de pares craneales. Los anticuerpos útiles para el diagnóstico (normalmente, IgM e IgG) frente a los antígenos de *Borrelia* aparecen en el suero en este estadio de la enfermedad. Sin embargo, algunas espiroquetas escapan a los anticuerpos y linfocitos T del huésped, y responden secuestrándose a sí mismas en el sistema nervioso central o dentro de células endoteliales. El *estadio 3*, o *estadio diseminado tardío*, tiene lugar 2-3 años después de la picadura inicial. Los microorganismos *Borrelia* en la enfermedad de Lyme provocan artritis crónica, a veces con un daño intenso de las articulaciones grandes y encefalitis de intensidad variable, de leve a debilitante.

La *artritis de Lyme* aparece en el 60-80% de los pacientes no tratados y es la característica dominante de la enfermedad tardía. La artritis puede deberse a las respuestas inmunitarias frente a los antígenos de *Borrelia* que dan reacciones cruzadas con las proteínas en las articulaciones, aunque aún se desconocen los mecanismos concretos. La enfermedad tiende a ser migratoria, con remisiones y recidivas. Afecta, principalmente, a las articulaciones grandes, en especial a las rodillas, los hombros, los codos y los tobillos en orden descendente de frecuencia. En el examen histológico se evidencia una sinovitis papilar crónica con hiperplasia de sinoviocitos, depósito de fibrina, infiltrado de células mononucleadas y engrosamiento de las paredes arteriales en capas de cebolla; en los casos graves, la morfología recuerda mucho a la de la AR. Con la tinción de plata se identifican los microorganismos salpicados en la muestra solo en el 25% de los casos, por lo que el diagnóstico formal de artritis de Lyme puede depender del cuadro clínico, incluidos los antecedentes, y/o de las pruebas serológicas adecuadas. La artritis crónica con formación de paño sinovial y deformaciones permanentes aparece en 1 de cada 10 pacientes.

RESUMEN

Artritis

- La *artrosis (enfermedad articular degenerativa)* es, con mucho, la enfermedad articular más frecuente. Se trata, principalmente, de un trastorno degenerativo del cartílago articular en el que la degradación de la matriz supera su síntesis. La inflamación es secundaria. La inmensa mayoría de los casos se presentan sin una causa precipitante aparente, excepto el aumento de la edad. La producción local de citocinas proinflamatorias y otros mediadores (IL-1, TNF u óxido nítrico) contribuye a la progresión de la degeneración articular.
- La AR es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica que afecta, sobre todo, a las articulaciones, en especial a las pequeñas, pero que puede afectar a muchos tejidos. Se debe a una respuesta autoinmunitaria frente a antígenos propios, como las proteínas citrulinadas, que provoca la reacción de los linfocitos T en la articulación con producción de citocinas que activan la fagocitos, que, a su vez, dañan los tejidos y estimulan la proliferación de células sinoviales (sinovitis). La citocina TNF tiene una participación esencial y sus antagonistas ofrecen un importante beneficio clínico. Los anticuerpos también pueden contribuir a la enfermedad.
- *Gota y pseudogota*. El aumento de las concentraciones circulantes de ácido úrico (*gota*) o pirofosfato de calcio (*pseudogota*) puede provocar el depósito de cristales en el espacio articular. En consecuencia, el reclutamiento y la activación de las células inflamatorias causan la degradación del cartílago, con fibrosis y artritis.
- La infección directa del espacio articular (*artritis supurada*) o las respuestas inmunitarias con reacción cruzada a las infecciones sistémicas (p. ej., en algunos casos de *artritis de Lyme*) pueden provocar la inflamación y la lesión de la articulación.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES ARTICULARES

Las neoplasias primarias articulares son poco frecuentes y suelen ser benignas. En general, reflejan las células y tipos de tejidos (membrana sinovial, vasos, tejido fibroso y cartílago) que

pertenecen a las articulaciones. Los tumores benignos son mucho más frecuentes que sus homólogos malignos. Las neoplasias malignas que afectan a esas estructuras con menor frecuencia se describen a continuación, al abordar los tumores de tejidos blandos. En comparación, las *lesiones reactivas pseudotumorales*, como los *gangliones* y los *quistes sinoviales*, son mucho más frecuentes que las neoplasias malignas. Típicamente, son consecuencia de un traumatismo o de procesos degenerativos. A continuación, comentaremos las lesiones pseudotumorales y las neoplasias malignas de articulaciones y tejidos blandos asociados que son más frecuentes o de mayor importancia clínica.

Gangliones y quistes sinoviales

Un *ganglión* es un pequeño quiste (menor de 1,5 cm de diámetro) que se localiza cerca de una cápsula articular o una vaina tendinosa. La muñeca es una localización especialmente frecuente. Las lesiones se manifiestan como nódulos firmes o fluctuantes del tamaño de un guisante que son translúcidos a la luz. Microscópicamente, corresponden a espacios llenos de líquido que carecen de un revestimiento celular verdadero, aparentemente porque se trata de una degeneración quística del tejido conjuntivo. La fusión de los quistes adyacentes puede producir lesiones multiloculares. El contenido del quiste se parece al líquido sinovial, si bien a menudo no existe comunicación con el espacio articular. Los gangliones suelen ser completamente asintomáticos. Clásicamente, se pueden tratar con la «terapia bíblica»: normalmente es suficiente golpear la zona afectada con un libro voluminoso para romper el quiste, aunque la acumulación puede repetirse. A pesar de su nombre, no guarda relación con los ganglios del sistema nervioso.

La herniación de la sinovial a través de una cápsula articular o el aumento de tamaño masivo de una bolsa produce un *quiste sinovial*. Un buen ejemplo es el *quiste de Baker*, que aparece en la fosa poplitea.

Tumor de células gigantes de la tenosinovial

Tumor de células gigantes de la tenosinovial (TCGT) es un término general que se aplica a varias neoplasias benignas de la sinovial estrechamente relacionadas entre sí. Aunque en el pasado esas lesiones se consideraban proliferaciones reactivas (de ahí su denominación como *sinovitis*), se asocian sistemáticamente a la translocación adquirida (1;2) que fusiona el promotor del gen de colágeno 6A3 con la secuencia codificadora del factor de crecimiento CSF-M. Los ejemplos clásicos son un TCGT difuso, que antes se denominaba *sinovitis vellonodular pigmentada* (SVNP), que afecta a la sinovial articular, y el TCGT localizado, también conocido como *tumor de células gigantes de la vaina tendinosa*. Típicamente, ambos tipos aparecen en personas de 20 a 50 años, sin predilección por sexos.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los TCGT son masas cuyo color varía de pardo-rojizo a amarillento-anaranjado. En la variante difusa, la sinovial articular se convierte en una masa contorsionada de pliegues pardo-rojizos con proyecciones digitiformes y nódulos (fig. 20-23, A). Por el contrario, el tipo localizado está bien delimitado y contenido. Las células tumorales de ambas lesiones parecen sinoviocitos y también se observan numerosos macrófagos con hemosiderina, células gigantes similares a osteoclastos y colágeno hialinizado en el estroma (fig. 20-23, B). Las células

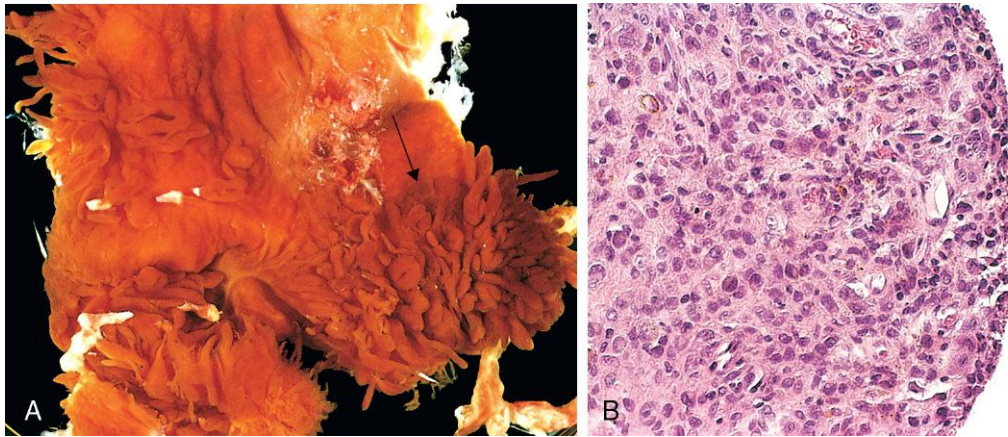


Figura 20-23 Tumor de células gigantes de la tenosinovial, tipo difuso. **A.** Sinovial escindida con excrecencias y nódulos típicos de la variante difusa (flecha). **B.** Sábanas de células que proliferan en el tumor de células gigantes de la tenosinovial que hace protrusión en el revestimiento sinovial.

tumorales se diseminan siguiendo la superficie e infiltran el compartimento subsinovial. En el TCGT localizado, las células crecen en un agregado nodular sólido. Otros hallazgos habituales son depósitos de hemosiderina, macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas y zonas de cicatrización.

Características clínicas

Los TCGT difusos suelen ser similares a una artritis monoarticular. Afectan a la rodilla en el 80% de los casos, seguida de la cadera y del tobillo. Los pacientes suelen referir dolor, bloqueo y tumefacción de repetición. La progresión tumoral limita la amplitud de movimientos de la articulación. Las

lesiones agresivas erosionan los huesos y tejidos blandos adyacentes, con lo que hacen que se confundan con otros tumores. Por el contrario, los TCGT localizados se presentan como una masa solitaria e indolora de crecimiento lento, que con frecuencia afecta a las vainas sinoviales de la muñeca y los dedos. Es el tumor de tejidos blandos más frecuente de la mano. La erosión cortical del hueso adyacente se presenta en aproximadamente el 15% de los casos. Ambas lesiones son susceptibles de resección quirúrgica, pero también tiende a producirse su recidiva local. Tras conocer la asociación entre TCGT y el reordenamiento y la sobreexpresión del gen de CSF-M, se han puesto en marcha estudios con antagonistas del CSF-M o su receptor cognado (CSF-MR, una tirosina cinasa), con algunas respuestas excelentes.

TEJIDOS BLANDOS

Por convención, el término *tejidos blandos* describe cualquier tejido no epitelial distinto del hueso, del cartílago, del sistema nervioso central, y de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. El objetivo de esta sección es revisar los tumores de tejidos blandos, que se clasifican conforme al tipo de tejido que reproducen, como grasa, tejido fibroso y tejido neurovascular (tabla 20-4). No obstante, en algunas neoplasias de tejidos blandos malignas no se conoce un homólogo normal correspondiente. Aunque se clasifican en función de las líneas de diferenciación reconocibles, según los datos actuales, los tumores de tejidos blandos se originan a partir de células madre mesenquimatosas pluripotentes y no son el resultado de la transformación maligna de las células mesenquimatosas maduras. Con la excepción de las neoplasias de músculo esquelético (v. más adelante), los tumores benignos de tejidos blandos son más frecuentes que sus homólogos malignos, en una proporción de al menos 100 veces. En los EE. UU. se diagnostican cada año aproximadamente 12.000 sarcomas de tejidos blandos, lo que representa menos del 1% de todos los procesos malignos invasivos. Sin embargo, causan el 2% de todas las muertes por cáncer, lo que refleja su naturaleza mortal.

La mayoría de los tumores de tejidos blandos se originan sin causas previas. En casos aislados se ha implicado la exposición a la radiación, una quemadura o la exposición a tóxicos. El sarcoma de Kaposi (v. capítulo 9) se asocia al virus del herpes humano 8, pero es probable que no sea un factor importante en la patogenia de la mayoría de los sarcomas en el ser humano. Una pequeña minoría de tumores de tejidos blandos se asocia

a síndromes genéticos, principalmente a neurofibromatosis de tipo 1 (neurofibroma, schwannoma maligno), síndrome de Gardner (fibromatosis), síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de tejidos blandos) y síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasias). Las anomalías cromosómicas específicas y las alteraciones genéticas de esos síndromes proporcionan importantes indicios sobre el origen de esas neoplasias. Como sus análogas mesenquimatosas, las neoplasias hematopoyéticas, muchos tumores de tejidos blandos se asocian a reordenamientos cromosómicos muy característicos, principalmente translocaciones que proporcionan información sobre la patogenia y son útiles para establecer el diagnóstico. De hecho, algunos tumores, como el sarcoma sinovial, prácticamente están definidos por sus translocaciones asociadas.

Los tumores de tejidos blandos pueden originarse en cualquier localización, pero aproximadamente el 40% de los sarcomas se presentan en los miembros inferiores, especialmente en el muslo. Aunque la incidencia global de los sarcomas aumenta con la edad, el 15% se desarrollan en la infancia. Algunos sarcomas tienden a aparecer en determinados grupos de edad —por ejemplo, el rabdomiosarcoma en niños, el sarcoma sinovial en los adultos jóvenes, y el liposarcoma y el sarcoma fibroblástico pleomorfo o indiferenciado en los adultos mayores—. Normalmente, los sarcomas de tejidos blandos son tratados mediante escisión quirúrgica amplia (con frecuencia, con conservación de la extremidad), y la radioterapia y los tratamientos sistémicos se reservan para los tumores grandes de grado alto.

Tabla 20-4 Tumores de tejidos blandos

Tumores del tejido adiposo
Lipomas
Liposarcoma
Tumores y lesiones pseudotumorales del tejido fibroso
Fascitis nodular
Fibromatosis
Fibromatosis superficial
Fibromatosis profunda
Fibrosarcoma
Tumores fibrohistiocíticos
Histiocitoma fibroso
Dermatofibrosarcoma protuberante
Sarcoma fibroblástico pleomorfo/sarcoma indiferenciado pleomorfo (histiocitoma fibroso maligno)
Tumores del músculo esquelético
Rabdomioma
Rabdomiosarcoma
Tumores del músculo liso
Leiomioma
Tumores del músculo liso de potencial maligno indeterminado
Leiomiosarcoma
Tumores vasculares
Hemangioma
Linfangioma
Hemangioendotelioma
Angiosarcoma
Tumores de nervios periféricos
Neurofibroma
Schwannoma
Tumor de células granulares
Tumores malignos de la vaina de nervios periféricos
Tumores de histogenia indeterminada
Sarcoma sinovial
Sarcoma alveolar de tejidos blandos
Sarcoma epitelioides

Varias características de los sarcomas de los tejidos blandos influyen en el pronóstico:

- **Clasificación diagnóstica.** Se basa no solo en la histología sino también en la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica, la citogenética y la genética molecular, que son indispensables para evaluar el diagnóstico correcto en algunos casos.
- **Gradación.** La gradación, normalmente en una escala de I a III, se basa en el grado de diferenciación, la media de mitosis por campo de gran aumento, la celularidad, el pleomorfismo y el cálculo de la extensión de la necrosis (cabe suponer que refleja la tasa de crecimiento). Los recuentos de mitosis y la necrosis son los factores predictivos más importantes.
- **Estadificación.** En caso de tumores mayores de 20 cm, las metástasis aparecen en el 80% de los casos. Por el contrario, si los tumores miden 5 cm o menos, las metástasis solo se presentan en el 30% de los casos.
- **Localización.** En general, los tumores que se originan en localizaciones superficiales (p. ej., en la piel) tienen un mejor pronóstico que los que se desarrollan a mayor profundidad. En conjunto, la tasa de supervivencia a 10 años de los sarcomas es de aproximadamente el 40%.

A continuación, se presenta una revisión general de los tumores y de las lesiones de tipo tumoral, aunque solo se describen los más frecuentes. Los demás pueden consultarse en otras partes de este libro.

TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSO

Lipoma

Los *lipomas* son tumores benignos de grasa y constituyen los más frecuentes de tejidos blandos en los adultos. La mayoría de ellos son lesiones solitarias. Los lipomas múltiples suelen ser indicativos de la presencia de síndromes hereditarios poco frecuentes. Los lipomas se pueden clasificar en función de sus características histológicas y/o los reordenamientos cromosómicos característicos. La mayoría son masas indoloras móviles de crecimiento lento (aunque los angiolipomas se pueden manifestar con dolor local). Normalmente, la resección completa es curativa.

Los *lipomas convencionales* (el subtipo más frecuente) son masas de adipocitos maduros, blandas, amarillas y bien encapsuladas cuyo tamaño varía considerablemente. En el examen histológico, consisten en células grasas blancas maduras sin pleomorfismos.

Liposarcoma

Los *liposarcomas* son neoplasias malignas con diferenciación de los adipocitos. Se presentan con mayor frecuencia entre los 40 y los 60 años de edad. En su mayor parte, se originan a partir de tejidos blandos profundos o en el retroperitoneo. El pronóstico depende en gran medida del subtipo histológico. Los tumores bien diferenciados crecen lentamente y se asocian a una evolución más favorable que las variantes mixoide/de células redondas y pleomorfa, más agresivas, cuya recidiva tiende a producirse después de la extirpación, y metastatizan hacia los pulmones. La amplificación de una región del cromosoma 12q es frecuente en los liposarcomas bien diferenciados. Esta región contiene el gen *MDM2*, cuyo producto se une a la proteína p53 e induce su degradación. La translocación t(12;16) se asocia a liposarcomas mixoides/de células redondas. Este reordenamiento crea un gen de fusión que codifica un factor de transcripción anómalo que puede interferir en la diferenciación de los adipocitos.

MORFOLOGÍA

Los liposarcomas suelen manifestarse como lesiones bien delimitadas. Se conocen varios subtipos histológicos, incluidos la variante de grado bajo, el **liposarcoma bien diferenciado** y el **liposarcoma mixoide/de células redondas**, que se caracterizan por una matriz extracelular mucoide abundante. Es difícil distinguir algunas lesiones bien diferenciadas de los lipomas, mientras que los tumores muy poco diferenciados pueden ser similares a varios procesos malignos de alto grado. En la mayoría de los casos, se detectan células indicativas de diferenciación grasa, que se conocen como **lipoblastos**, con vacuolas citoplasmáticas lipídicas que festonean el núcleo (fig. 20-24) y un aspecto que recuerda al de las células grasas fetales.

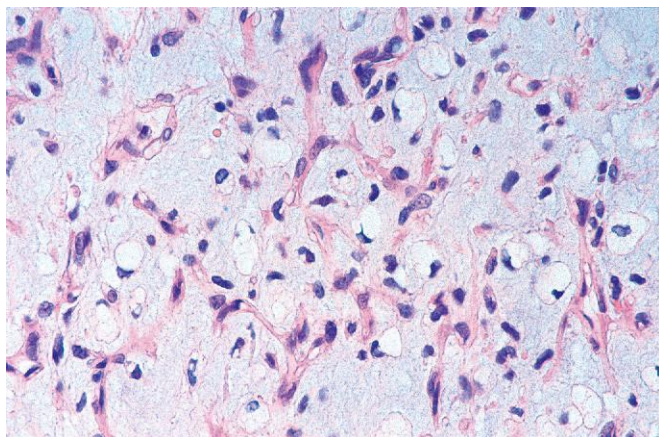


Figura 20-24 Liposarcoma mixoide. Células grasas de aspecto adulto y células más primitivas, con vacuolas lipídicas (*lipoblastos*), dispersos en una matriz mixoide abundante y una red capilar abundante con muchas ramificaciones.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES FIBROSOS

Las proliferaciones de tejido fibroso son un grupo heterogéneo de lesiones. En un extremo del espectro, la *fascitis nodular* no es un verdadero tumor sino una proliferación reactiva autolimitada. En el otro extremo, los *fibrosarcomas* son neoplasias muy malignas cuya recidiva tiende a producirse localmente y que pueden metastatizar. Las *fibromatosis* se encuentran en un punto intermedio. Se tratan de lesiones benignas que infiltran localmente y que, a menudo, se resisten a los intentos de la escisión quirúrgica. Distinguir las diversas lesiones requiere una habilidad y una experiencia diagnóstica considerables.

Proliferaciones reactivas

Fascitis nodular

La fascitis nodular es una proliferación autolimitada de fibroblastos (fig. 20-25); suele producirse en adultos en la cara palmar del antebrazo, en el tórax o en la espalda. Típicamente, los pacientes presentan antecedentes de una masa solitaria de crecimiento

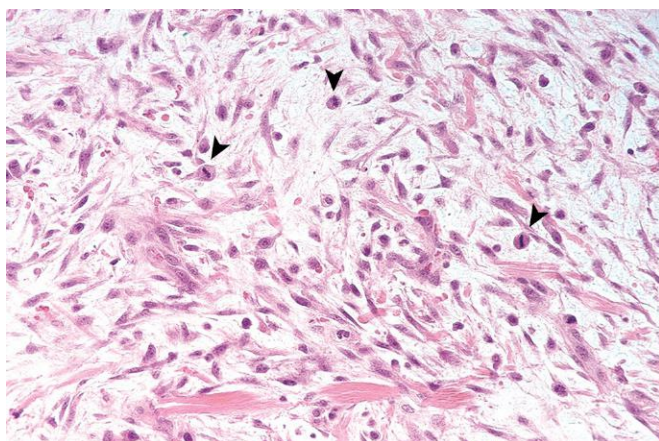


Figura 20-25 Fascitis nodular. Lesión rica en células formada por células fusiformes redondeadas distribuidas aleatoriamente, rodeadas por estroma mixoide. Obsérvese la actividad mitótica prominente (*puntas de flechas*).

rápido, y dolorosa en ocasiones, de varias semanas de evolución. Se encuentra un traumatismo previo en el 10-15% de los casos. La fascitis nodular recidiva raramente después de la escisión.

Miositis osificante

La miositis osificante se distingue de otras proliferaciones fibroblásticas por la presencia de *hueso metaplásico*. Normalmente se desarrolla en los músculos proximales de los miembros en deportistas adolescentes y adultos jóvenes después de un traumatismo. En un primer momento, la zona afectada se muestra tumefacta y dolorosa, y, posteriormente, evoluciona a una masa dura indolora bien delimitada. Es fundamental su distinción de un osteosarcoma extraóseo. La escisión simple suele ser curativa.

Fibromatosis

Las fibromatosis componen un grupo de proliferaciones fibroblásticas que se distinguen por su tendencia a crecer de un modo infiltrante y, en muchos casos, por su recidiva después de la extirpación quirúrgica. Aunque algunas lesiones son *localmente agresivas*, no metastatizan. Las fibromatosis se dividen en dos grupos clínico-patológicos principales: superficiales y profundas.

- Las *fibromatosis superficiales* se originan a partir de la fascia superficial y entre ellas encuentran algunas entidades como la fibromatosis palmar (*contractura de Dupuytren*) y la fibromatosis del pene (*enfermedad de Peyronie*). Genéticamente, las lesiones superficiales son distintas de las asentadas en tejidos más profundos y, en general, son más inocuas (se pueden asociar a trisomías 3 y 8). Los pacientes también solicitan asistencia clínica antes, ya que provocan la deformación de la estructura afectada.
- Las *fibromatosis profundas* comprenden los llamados *tumores desmoides*, que se originan en la pared abdominal y en los músculos del tronco y las extremidades, así como dentro del abdomen (mesenterio y paredes de la pelvis). Pueden corresponder a lesiones aisladas o múltiples, como un componente del *síndrome de Gardner*, un trastorno autosómico dominante que incluye pólipos adenomatosos de colon y osteomas. En la mayoría de esos tumores se detectan mutaciones de los genes *APC* o de la β -catenina. Las fibromatosis profundas tienden a crecer de forma localmente agresiva y a menudo se observa su recidiva después de la escisión.

MORFOLOGÍA

Las fibromatosis son masas infiltrantes mal delimitadas, grises o blancas, de consistencia elástica, que miden entre 1 y 15 cm en su dimensión máxima. En el examen histológico, están formadas por células fusiformes redondas que forman fascículos amplios extendidos que penetran en el tejido adyacente. Las mitosis son escasas. En los estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales se demuestra que las células tumorales son fibroblastos y **miofibroblastos**. Algunas lesiones contienen bastantes células, en particular al inicio de su evolución, mientras que en otras existe colágeno denso abundante.

Además de provocar desfiguración o incapacidad, las lesiones de la fibromatosis pueden ser dolorosas en ocasiones. Aunque se curan mediante una escisión adecuada, a menudo se produce su recidiva cuando la extracción es incompleta debido a su carácter infiltrante. En cuanto a los tumores que no se pueden resear, las opciones terapéuticas comprenden la vigilancia expectante, la radioterapia y la quimioterapia.

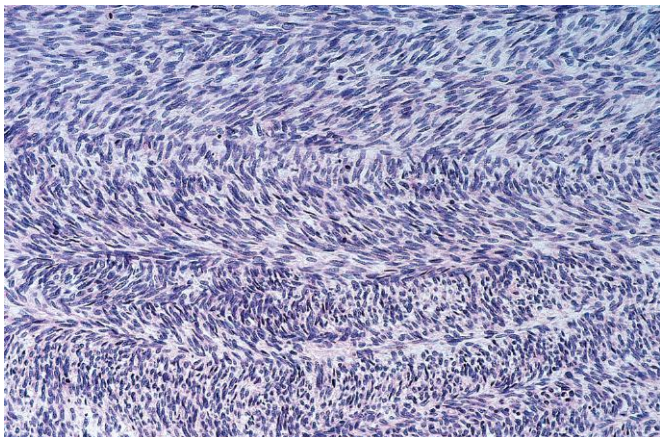


Figura 20-26 Fibrosarcoma. Las células fusiformes malignas están organizadas, en este caso, siguiendo un *patrón en espina de pescado*.

Fibrosarcoma

Los fibrosarcomas son neoplasias malignas compuestas por fibroblastos. La mayoría de ellos afectan a adultos, típicamente en tejidos profundos del muslo, la rodilla y las áreas retroperitoneales. Tienden a crecer lentamente y normalmente están presentes desde hace varios años en el momento del diagnóstico. Igual que sucede con otros sarcomas, a menudo se produce la recidiva local de los fibrosarcomas después de la extirpación (en más del 50% de los casos) y pueden metastatizar por vía hematógena (en más del 25% de los casos), normalmente hacia los pulmones.

MORFOLOGÍA

Los fibrosarcomas son masas infiltrantes, blandas y no encapsuladas, que contienen con frecuencia áreas de hemorragias y necrosis. Las lesiones mejor diferenciadas pueden parecer falsamente bien delimitadas. El examen histológico revela todos los grados de diferenciación, desde tumores que se parecen mucho a las fibromatosis o lesiones densamente pobladas por células fusiformes que crecen en un patrón en espiga (fig. 20-26), hasta otras lesiones muestran un estroma mixoide (mixofibrosarcoma) y neoplasias malignas con celularidad intensa que muestran desorganización estructural, pleomorfismo, mitosis frecuentes y necrosis.

TUMORES FIBROHISTIOCÍTICOS

Los tumores fibrohistiocíticos están formados por una mezcla de fibroblastos y células fagocíticas cargadas de lípidos que se parecen a macrófagos tisulares activados (que los morfólogos también conocen como *histiocitos*). En muchos casos, las células neoplásicas son fibroblastos y miofibroblastos. En consecuencia, el término *fibrohistiocítico* es descriptivo y no implica connotaciones de líneas específicas de diferenciación. Esos tumores comprenden una amplia gama de patrones histológicos y comportamientos biológicos, desde lesiones benignas autolimitadas a sarcomas agresivos de grado alto.

Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma)

Los dermatofibromas son lesiones benignas relativamente frecuentes en los adultos, que se manifiestan como nódulos móviles,

pequeños (menores de 1 cm) y bien delimitados en la dermis o tejido subcutáneo. En el examen histológico, típicamente consisten en células fusiformes entremezcladas no llamativas, intercaladas con células de tipo histiocítico espumosas, con lípidos abundantes. Los bordes de las lesiones tienden a ser infiltrantes, pero sin invasión local extensa. Se curan mediante la escisión simple. La patogenia de esas lesiones es desconocida.

Sarcoma fibroblástico pleomorfo/sarcoma indiferenciado pleomorfo

Originalmente, los tumores de este tipo se clasificaron en el diagnóstico genérico de «histiocitoma fibroso maligno», pero con el uso de marcadores inmunohistoquímicos objetivos se ha demostrado que se trata de una categoría diagnóstica general, un cajón de sastre en el que se introdujeron varios sarcomas mal diferenciados, como los leiomiomas y los liposarcomas. Las características histológicas habituales que definen este grupo de sarcomas mal diferenciados son el pleomorfismo citológico, la presencia de células multinucleadas de aspecto extraño y una estructura estoriforme. Actualmente, los tumores con este aspecto histológico que muestran diferenciación fibroblástica se denominan sarcomas pleomorfos indiferenciados de células fusiformes o sarcoma fibroblástico pleomorfo (fig. 20-27). Normalmente, son masas grises o blancas, grandes (5-20 cm), no encapsuladas y que a menudo parecen engañosamente bien delimitadas. Suelen originarse en la musculatura proximal de las extremidades o en el retroperitoneo. La mayoría de esos tumores son muy agresivos y la recidiva se produce si la escisión no es amplia. Provocan metástasis en el 30-50% de los casos.

TUMORES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Los tumores de músculo esquelético son malignos en casi todos los casos. El rhabdomioma, un tipo benigno de tumor del músculo esquelético, es poco frecuente y se encuentra más a menudo en el corazón (v. capítulo 10).

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma es el sarcoma de tejidos blandos más frecuente de la infancia y adolescencia. Aparece normalmente antes de los 20 años de edad. Cabe destacar que aparece con mayor frecuencia en la cabeza y el cuello o en el aparato genitourinario,

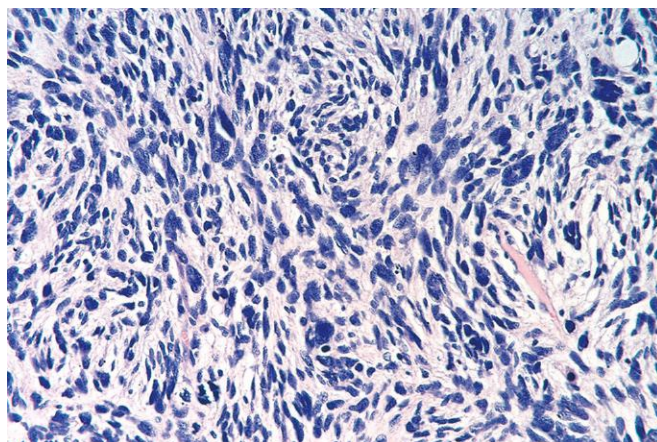


Figura 20-27 Sarcoma fibroblástico pleomorfo. Hay fascículos de células fusiformes redondeadas en un *patrón en espiral* (estoriforme).

habitualmente en lugares donde el músculo esquelético normal es escaso o está ausente.

Este tumor comprende tres tipos histológicos distintos, que se describen a continuación. Se detectan *translocaciones cromosómicas* en la mayoría de los casos de la variante alveolar. En la translocación más frecuente, t(2;13), el gen *PAX3* del cromosoma 2 se fusiona con el gen *FKHR* del cromosoma 13. *PAX3* actúa en etapas anteriores de vías génicas que controlan la diferenciación del músculo esquelético y el desarrollo del tumor podría implicar una anomalía de la regulación de la diferenciación muscular provocada por la proteína quimérica *PAX3-FKHR*.

MORFOLOGÍA

En el examen histológico, el rabdomiosarcoma se clasifica como **embrionario**, **alveolar** y **pleomorfo**. El aspecto macroscópico de esos tumores es variable. Algunos, en particular la variante embrionaria cuando se originan cerca de las superficies mucosas de la vejiga o la vagina, se pueden manifestar como masas blandas gelatinosas a modo de granos de uvas y se denominan **sarcoma botrioides**. En otros casos, son masas infiltrantes, pardas o blancas, mal delimitadas. El **rabdomioblasto** es la célula diagnóstica en todos los tipos. Presenta un citoplasma eosinófilo granular con filamentos abundantes, gruesos y finos. Los rabdomioblastos pueden ser redondos o alargados; en este último caso se conocen como **células en renacuajo** o **células en cinta** (fig. 20-28) y pueden contener estriaciones transversales visibles con la microscopía óptica. El diagnóstico del rabdomiosarcoma se basa en la demostración de la diferenciación del músculo esquelético, en forma de sarcómeros con la microscopía electrónica o mediante la demostración inmunohistoquímica de factores de transcripción específicos del músculo esquelético, como miogenina y MYOD-1 y el filamento intermedio asociado al músculo desmina.

Los rabdomiosarcomas son neoplasias malignas agresivas que son tratadas mediante una combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. La localización, el aspecto histológico y la genética tumoral influyen en la probabilidad de curación, con tasas que empeoran progresivamente en las variantes embrionarias, pleomorfas y alveolares, en ese orden. El proceso maligno puede curarse casi en dos tercios de los niños, pero el pronóstico es mucho menos favorable en adultos con el tipo pleomorfo.

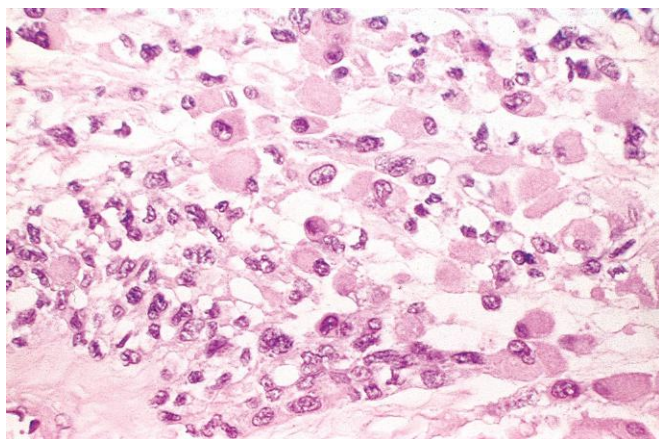


Figura 20-28 Rabdomiosarcoma. Los rabdomioblastos son grandes y redondos, y tienen un citoplasma eosinófilo abundante; en este caso no se evidencian estrias transversales.

TUMORES DEL MÚSCULO LISO

Leiomioma

Los tumores benignos del músculo liso, o *leiomiomas*, son neoplasias bien delimitadas frecuentes que se originan a partir de las células del músculo liso en cualquier lugar del cuerpo, aunque son más habituales en el útero (v. capítulo 18) y la piel.

Leiomiosarcoma

Los leiomiosarcomas son responsables del 10-20% de los sarcomas de tejidos blandos. Se presentan en adultos, principalmente en mujeres. Las localizaciones habituales son la piel y los tejidos blandos profundos de las extremidades y del retroperitoneo (vena cava inferior). Esas neoplasias malignas se manifiestan como masas firmes e indoloras. Los tumores retroperitoneales pueden ser grandes y voluminosos, y provocan síntomas abdominales. En el examen histológico se observan células fusiformes con núcleos en forma de cigarrillo, organizadas en fascículos entrelazados. El tratamiento depende del tamaño, de la localización y del grado del tumor. Los leiomiosarcomas superficiales o cutáneos suelen ser pequeños y comportan un buen pronóstico, mientras que los tumores retroperitoneales son grandes y difíciles de extirpar, por lo que causan la muerte tanto por extensión local como por dispersión metastásica.

SARCOMA SINOVIOL

En un primer momento, se pensó que el sarcoma sinovial recordaba a la sinovial, pero el fenotipo de las células neoplásicas no se parece al del sinoviocito y, a pesar de su nombre, menos del 10% de los tumores son intraarticulares. Los sarcomas sinoviales suponen aproximadamente el 10% de todos los sarcomas de tejidos blandos y se presentan, típicamente, en personas de 20 a 50 años. Normalmente se desarrollan en tejidos blandos profundos alrededor de articulaciones grandes de las extremidades. El 60-70% de los tumores aparecen en la rodilla y muchos han estado presentes durante años en el momento en que se manifiestan. La mayoría de los sarcomas sinoviales muestran una translocación característica (X;18) que produce un gen de fusión que codifica un factor de transcripción quimérico.

MORFOLOGÍA

En el examen histológico, los sarcomas sinoviales pueden ser bifásicos o monofásicos. El sarcoma sinovial **bifásico** clásico muestra diferenciación de las células tumorales en células de tipo epitelial y células fusiformes. Las células epiteliales son cúbicas o cilíndricas, forman glándulas o crecen en cordones sólidos o agregados. Las células fusiformes se organizan en fascículos con celularidad densa que rodean las células epiteliales (fig. 20-29). Muchos sarcomas sinoviales son **monofásicos**, es decir, están compuestos solo por células fusiformes. Las lesiones compuestas solo por células fusiformes se confunden con facilidad con fibrosarcomas o tumores malignos de las vainas de nervios periféricos. El estudio inmunohistoquímico es útil porque las células tumorales son positivas con queratina y antígeno epitelial de membrana, lo que diferencia a estos tumores de la mayoría de los demás sarcomas.

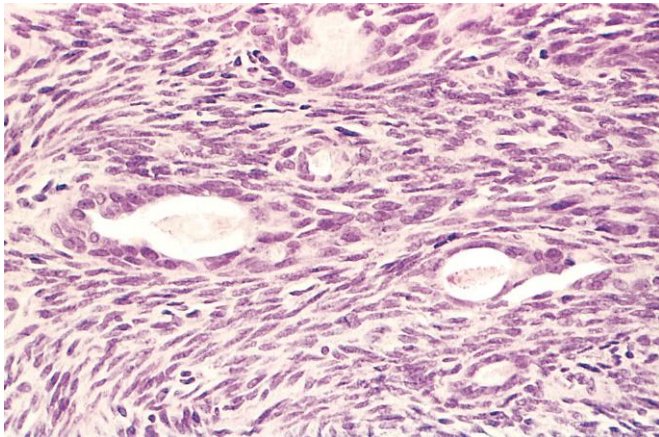


Figura 20-29 Sarcoma sinovial que muestra el típico aspecto bifásico con células fusiformes y áreas de aspecto glandular.

Los sarcomas sinoviales son tratados agresivamente con cirugía con conservación del miembro y quimioterapia. Las localizaciones metastásicas habituales son el pulmón, huesos y los ganglios linfáticos regionales. La tasa de supervivencia descrita a los 5 años varía del 25 al 62% y solo el 10-30% de los pacientes viven más de 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Bovée JV: EXTra hit for mouse osteochondroma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1813, 2010. [Explicación de calidad de los conocimientos actuales del origen molecular y celular del osteocondroma y de la osteocondromatosis.]
- Bovée JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, Alman BA: Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 10:481, 2010. [Revisión de calidad de las anomalías genéticas conocidas de estos tumores.]
- Cao L, Yu Y, Bilke S, et al: Genome-wide identification of PAX-3FKHR binding sites in rhabdomyosarcoma reveals candidate target genes important for development and cancer. *Cancer Res* 70:6497, 2010. [Exposición erudita sobre la translocación genética PAX3-FKHR y sus implicaciones en los genes diana de los rhabdomiosarcomas alveolares.]
- Flanagan AM, Delaney D, O'Donnell P: Benefits of molecular pathology in the diagnosis of musculoskeletal disease: part II of a two-part review: bone tumors and metabolic disorders. *Skeletal Radiol* 39:213, 2010. [Revisión de calidad de algunas aberraciones moleculares de tumores óseos y afecciones metabólicas.]
- Goldring M, Goldring S: Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213:626, 2007. [Excelente revisión de los factores biológicos y biomecánicos que subyacen a la artrosis.]
- Goldring M, Goldring S: Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1111:230, 2010. [Presentación sucinta y detallada de la revisión de la función de las estructuras articulares en el desarrollo de la artrosis.]
- Gorlick R, Khanna C: Osteosarcoma. *J Bone Miner Res* 25:6831, 2010. [Revisión actualizada de las bases genéticas y patológicas del osteosarcoma.]
- Iliopoulou BP, Huber BT: Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons learned from Lyme disease. *Curr Opin Rheumatol* 22:451, 2010. [Revisión actualizada de los mecanismos inmunitarios que subyacen a la artritis de Lyme.]
- Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P: Molecular classification of soft tissue sarcomas and clinical implications. *Int J Clin Exp Pathol* 23:416, 2010. [Resumen conciso de las alteraciones moleculares de varios sarcomas de tejidos blandos y su utilidad clínica.]
- Kumar R, Thompson JR: The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 22:216, 2011. [Revisión de calidad de los mecanismos que controlan la síntesis en las glándulas paratiroides en condiciones normales y en la enfermedad renal.]
- Mazzafarro S, Pasquali M, Pirrò G, et al: The bone and the kidney. *Arch Biochem Biophys* 503:95, 2010. [Comentario bien redactado sobre la interrelación riñón-hueso en la enfermedad ósea metabólica.]
- Pinto A, Dickman P, Parham D: Pathobiologic markers of the Ewing sarcoma family of tumors: state of the art and prediction of behaviour. *Sarcoma* 2011:856190, 2011. [Excelente resumen de los hallazgos clínicos y las bases moleculares del sarcoma de Ewing.]
- Prince F, Otten M, van Suijlekom-Smit LW: Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. *BMJ* 342:95, 2011. [Exposición concisa sobre la definición, la etiología y el tratamiento de la artritis juvenil idiopática.]
- Riminucci M, Robey PG, Saggio I, Bianco P: Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. *J Mol Endocrinol* 45:355, 2010. [Excelente exposición de la forma en que una mutación puede afectar a las células progenitoras óseas y provocar la expresión clínica de la displasia fibrosa.]
- Scott D, Wolfe FM, Huizinga T: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376:1094, 2011. [Revisión y actualización de calidad de la patogenia y del tratamiento de la artritis reumatoide.]
- Singer F: The etiology of Paget disease of bone: viral and genetic interactions. *Cell Metab* 13:1, 2011. [Revisión de gran calidad sobre las vías víricas y genéticas de la enfermedad de Paget.]
- Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, et al: Pathophysiology of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr* 159:230, 2009. [Revisión y actualización de calidad de la patogenia de la osteoporosis.]
- Smith JL, Riedel RF: Emerging therapeutic targets for soft tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep April* 27 Epub ahead of print, 2011. [Revisión interesante sobre cómo el conocimiento de la genética y de las vías celulares activas en el sarcoma de tejidos blandos ha permitido disponer de nuevos objetivos para el tratamiento molecular.]
- Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, et al: Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. *Front Biosci* 16:21, 2011. [Revisión de calidad sobre los mecanismos que activan los osteoclastos y la participación de estas vías en la enfermedad.]
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al: Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet* 53:1, 2010. [Revisión de la clasificación actual de la osteogenia, basada en los hallazgos clínicos y moleculares.]
- Vanitallie TB: Gout: epitome of painful arthritis. *Metabolism* 59(Suppl 1): S32, 2010. [Excelente resumen de los últimos avances en biología molecular y celular en la gota.]

Nervios periféricos y músculos

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Trastornos de los nervios periféricos 797

Patrones de la lesión de un nervio periférico 797

Trastornos asociados a la lesión de un nervio periférico 798

Trastornos de la unión neuromuscular 800

Miastenia grave 800

Síndrome de Eaton-Lambert 801

Otros trastornos de la unión neuromuscular 801

Trastornos del músculo esquelético 801

Patrones de lesión del músculo esquelético 801

Trastornos hereditarios del músculo esquelético 802

Trastornos adquiridos del músculo esquelético 805

Tumores de la vaina de nervios periféricos 806

Schwannomas y neurofibromatosis de tipo 2 806

Neurofibromas 808

Tumores malignos de la vaina de nervios periféricos 808

Neurofibromatosis de tipo I 808

Neuroma traumático 808

Los principales componentes del aparato neuromuscular, los nervios periféricos y los músculos esqueléticos, actúan al mismo tiempo como efectores y como detectores para el sistema nervioso central. Al hacerlo, permiten que el pensamiento y las sensaciones den lugar a acciones físicas y respuestas cognitivas. El componente principal del aparato motor es la *unidad motora*, que está formada por una neurona motora inferior y su axón periférico, uniones neuromusculares y fibras inervadas del músculo esquelético asociados. Tanto la distribución anatómica de las lesiones como los signos y síntomas específicos son útiles para clasificar las enfermedades neuromusculares y distinguirlas de las que afectan al sistema nervioso central. En consecuencia, el presente capítulo sobre los trastornos neuromusculares se organiza siguiendo las líneas anatómicas y resalta aquellas características clínicas que sean más útiles para su diagnóstico.

TRASTORNOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Los dos principales elementos funcionales de los nervios periféricos son las prolongaciones axonales y sus vainas de mielina, que son elaboradas por las células de Schwann. El diámetro del axón y el espesor de la mielina están relacionados entre sí y con la velocidad de conducción. Se pueden utilizar para distinguir entre los distintos tipos de axones, que median en las diferentes modalidades sensitivas y la función motora. Por ejemplo, el tacto ligero es transmitido por axones de diámetro grande y con una vaina de mielina gruesa con velocidades de conducción rápidas, mientras que la sensación de temperatura es transmitida por axones finos amielínicos lentos. En el caso de los axones mielínicos, una célula de Schwann elabora y mantiene la mielina exactamente de un segmento, o internodo, en un solo axón (fig. 21-1, A). Los internodos adyacentes están separados por los nódulos de Ranvier. Los nervios periféricos contienen una mezcla de tipos diferentes de axones. Estos y el tejido conjuntivo endoneural entremezclado se organizan en

fascículos que están encerrados en una vaina formada por una capa de células perineurales. Estas son parecidas a las células menínges y ayudan a mantener la barrera hematonerviosa de cada fascículo.

Patrones de lesión de un nervio periférico

La mayoría de las neuropatías periféricas se clasifican como axonales o desmielinizantes, aunque algunas enfermedades muestran características mixtas. Las *neuropatías axonales* se deben a noxas que dañan directamente el axón. Cuando se afecta un axón, degenera toda su porción distal. La degeneración axonal se asocia a la pérdida secundaria de mielina (fig. 21-1, B), un proceso que, en ocasiones, se conoce como degeneración *walleriana*. La regeneración tiene lugar a través del recrecimiento del axón y de la remielinización posterior de la parte distal del axón (fig. 21-1, C). La característica morfológica distintiva de las neuropatías axonales es la disminución de la densidad de los axones, que en los estudios electrofisiológicos se correlaciona con la reducción de la amplitud de los impulsos nerviosos.

Las *neuropatías desmielinizantes* se caracterizan por el daño de las células de Schwann o de la mielina, con conservación relativa del axón, lo que da lugar a velocidades de conducción nerviosa excesivamente lentas. Habitualmente, la desmielinización se produce de forma aleatoria en zonas aisladas de mielina internodales. Este proceso se denomina *desmielinización segmentaria* (v. fig. 21-1, B). Morfológicamente, las neuropatías desmielinizantes muestran una densidad de axones relativamente normal con desmielinización y reparación segmentarias. La afectación se reconoce por la presencia de axones con vainas de mielina excesivamente finas y zonas internodales cortas (v. fig. 21-1, C). Estas últimas anomalías se demuestran mejor en los preparados de fibras aisladas, que permiten estudiar varias zonas internodales de mielina adyacentes en un segmento de un axón (descrito más adelante).

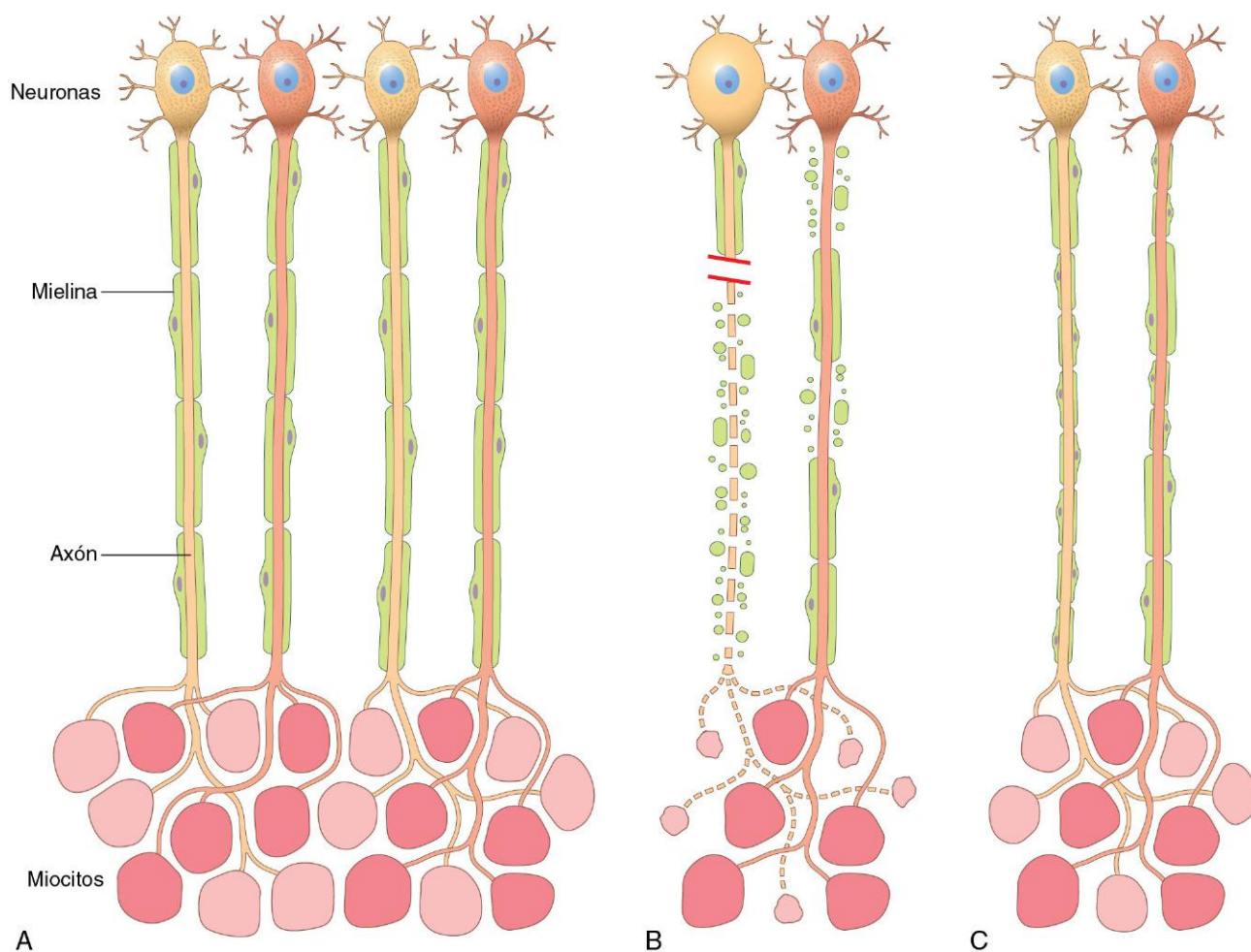


Figura 21-1 Patrones de daño de un nervio periférico. **A.** En las unidades motoras normales, las miofibrillas de tipos I y II se organizan en una distribución en «damero», y los internodos que recorren los axones motores tienen un grosor y una longitud uniformes. **B.** La lesión axonal aguda (*axón izquierdo*) da lugar a la degeneración de la parte distal del axón y su vaina de mielina asociada, con atrofia de las miofibrillas desnervadas. Por el contrario, una enfermedad desmielinizante aguda (*axón derecho*) produce la degeneración segmentaria aleatoria de algunos internodos de mielina, con conservación del axón. **C.** La regeneración de los axones después de la lesión (*axón izquierdo*) permite restablecer las conexiones con las miofibrillas. El axón regenerado es mielinizado por las células de Schwann que proliferan, pero los internodos nuevos son más cortos y las vainas de mielina son más finas que las originales. La remisión de la enfermedad desmielinizante (*axón derecho*) permite que se produzca la remielinización, pero los internodos nuevos también son más cortos y tienen vainas de mielina más finas que los internodos colindantes normales que no han sufrido daños.

Las neuropatías periféricas se clasifican en varios patrones anatómicos y pueden causar daños axonales sensitivos, motores o mixtos selectivamente.

- Normalmente, las *polineuropatías* afectan a los nervios periféricos de forma simétrica y dependiente de la longitud. La pérdida axonal suele ser difusa y más pronunciada en los segmentos distales de los nervios más largos. Habitualmente, los pacientes presentan pérdida de sensibilidad y parestias, que empiezan en los dedos de los pies y se extienden proximalmente hasta las rodillas, afectando después a las manos en una distribución en «guante y calcetín».
- La *polineuritis múltiple*, en la que el daño afecta aleatoriamente a varias porciones de los nervios individuales, lo que da lugar (por ejemplo) a parálisis radial derecha y muñeca caída, junto a pérdida de sensibilidad del pie izquierdo
- Con mayor frecuencia, una *mononeuropatía* simple que afecta solo a un nervio es secundaria a una lesión traumática o un atrapamiento (p. ej., síndrome del túnel del carpo).

Trastornos asociados a la lesión de un nervio periférico

Muchas enfermedades diferentes pueden asociarse a una neuropatía periférica (tabla 21-1). A continuación, se describen algunos aspectos de ciertas entidades importantes que son prototipos de un tipo específico de polineuropatía (p. ej., síndrome de Guillain-Barré) o que son frecuentes (p. ej., neuropatía diabética).

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré es una de las enfermedades potencialmente mortales más frecuentes del sistema nervioso periférico. Se trata de un trastorno desmielinizante agudo rápidamente progresivo que afecta a los axones motores con debilidad ascendente que puede provocar la muerte por fracaso de los músculos respiratorios en un período de solo unos días. Parece que se desencadena por una infección o una vacuna que rompen la autotolerancia, lo que provoca una respuesta autoinmunitaria. Los agentes infecciosos asociados son *Campylobacter jejuni*, virus

Tabla 21-1 Neuropatías periféricas

Grupo etiológico	Trastornos y agentes causantes
Nutricionales y metabólicas	Diabetes mellitus
	Uremia
	Deficiencias de vitaminas: tiamina, vitamina B ₆ , vitamina B ₁₂
Tóxicas	Fármacos: vimblastina, vincristina, paclitaxel, colchicina e isoniácida
	Otros tóxicos: alcohol, plomo, aluminio, arsénico, mercurio, acrilamida
Vasculopatías	Vasculitis
	Amiloidosis
Inflamatorias	Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Sjögren
	Síndrome de Guillain-Barré
	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC)
Infecciones	Herpes zóster; más a menudo, con ganglionitis
	Lepra
	Infección por VIH
	Enfermedad de Lyme, a menudo parálisis del nervio facial
Hereditarias	Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1: autosómica dominante (muchos casos con duplicaciones en tándem en PMP22)
	Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth de tipo 3: autosómica dominante o recesiva (algunos casos con mutaciones puntuales en PMP22)
	Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (mutaciones en el gen de la conexina 32)
	Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión: deleciones autosómicas dominantes de PMP22
Otras	Paraneoplásicas, algunas leucodistrofias

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La lesión es más extensa en las raíces nerviosas y en los segmentos nerviosos proximales, y se asocia a infiltrados de células mononucleadas con macrófagos abundantes. Se cree que en este proceso participan respuestas inmunitarias tanto humores como celulares. El tratamiento consiste en plasmaféresis (para eliminar los anticuerpos agresores), infusiones intravenosas de inmunoglobulinas (que suprimen las respuestas inmunitarias por mecanismos aún no aclarados) y cuidados generales, como el soporte respiratorio. Los pacientes que sobreviven a la fase aguda inicial de la enfermedad normalmente se recuperan con el tiempo.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

La *polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica* (PDIC) suele manifestarse como una enfermedad desmielinizante simétrica. Es frecuente encontrar anomalías motoras y sensitivas, como dificultad para caminar, debilidad, adormecimiento y dolor o cosquilleo. Como el síndrome de Guillain-Barré, la PDIC es una entidad de mecanismo inmunitario y es cada vez más frecuente en pacientes que presentan otros trastornos inmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la infección por el VIH, pero, al contrario que en el síndrome de Guillain-Barré, la PDIC sigue una evolución crónica, remitente-recidivante o progresiva.

Los nervios periféricos muestran segmentos de desmielinización y remielinización (fig. 21-2, A). En casos de larga evolución, las células de Schwann, que sufren un proceso de regeneración crónica, pueden envolver los axones de forma concéntrica formando varias capas en un patrón en capas de cebolla. El tratamiento consiste en plasmaféresis y administración de fármacos inmunosupresores. Algunos pacientes se recuperan por completo, pero a menudo los brotes repetidos de la enfermedad sintomática provocan la pérdida permanente de la función nerviosa.

Neuropatía diabética periférica

La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica (v. capítulo 19). Normalmente, las neuropatías aparecen en diabéticos con enfermedad de larga evolución y pueden consistir en neuropatía autónoma, radiculopatías lumbosacras y polineuropatía sensitivomotora distal simétrica, que pueden presentarse aisladas o simultáneamente. La *neuropatía autónoma* se caracteriza por alteraciones de la función intestinal, vesical cardíaca o sexual. La *radiculopatía lumbosacra* suele manifestarse con dolor asimétrico, que puede evolucionar a debilidad del miembro inferior y atrofia muscular. La *polineuropatía sensitivomotora distal simétrica* es la forma más frecuente de neuropatía diabética. La afectación de los axones sensitivos es más grave que la de los motores, por lo que la presentación clínica está dominada, normalmente, por parestesias y adormecimiento. Esta forma de polineuropatía diabética es consecuencia de la degeneración dependiente de la longitud de los nervios periféricos y no encaja claramente en las categorías axonal o desmielinizante, ya que a menudo existen características de ambas. La patogenia de la neuropatía diabética es compleja, aunque se han implicado la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada, la hiperglucemia, concentraciones altas de especies reactivas del oxígeno, anomalías microvasculares, cambios en el metabolismo axonal, y concentraciones anómalas de proteína C y factores neurótrópicos. El control estricto de la glucemia es la mejor forma de tratamiento.

Formas tóxicas, vasculíticas y hereditarias de neuropatía periférica

- Los fármacos y las toxinas medioambientales que interfieren en el transporte axonal o la función del citoesqueleto a menudo producen neuropatías periféricas. Los axones más largos son los más sensibles, por lo que, con frecuencia, la presentación clínica resultante es más pronunciada en la zona distal de los miembros.
- A menudo, los nervios periféricos resultan dañados por muchas formas diferentes de *vasculitis sistémicas* (fig. 21-2, B) (v. capítulo 9), como la panarteritis nodosa, el síndrome de Churg-Strauss y la granulomatosis de Wegener. En general, se observan daños en los nervios periféricos en un tercio de todos los pacientes con vasculitis en el momento de su presentación. El cuadro clínico más frecuente consiste en una *mononeuritis múltiple* con neuropatía periférica asimétrica dolorosa mixta sensitiva y motora. La afectación parcheada también es evidente en el microscopio, ya que los nervios pueden mostrar una variación interfascicular considerable en el grado de daño axonal (fig. 21-2, C).
- Las *enfermedades hereditarias de los nervios periféricos* son un grupo de trastornos heterogéneos pero relativamente frecuentes cuya prevalencia es de 1-4 casos por cada 10.000 habitantes. Pueden ser desmielinizantes o axonales. La mayoría de estos trastornos se manifiestan en la edad adulta y siguen una evolución lentamente progresiva que puede parecerse a la de las polineuropatías adquiridas. La causa más frecuente son mutaciones en el gen PMP22, que codifica una proteína que forma parte de la vaina de mielina.

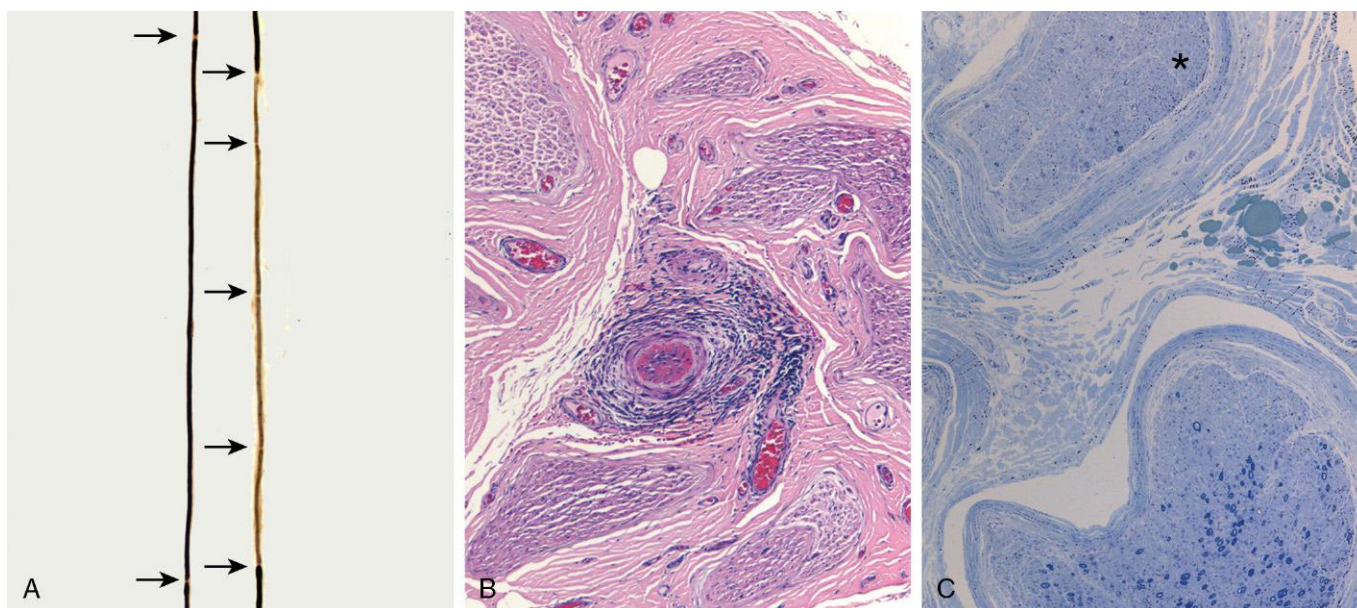


Figura 21-2 Cambios anatomopatológicos de las neuropatías periféricas. **A.** Regeneración después de una desmielinización segmentaria. Los preparados de fibras aisladas permiten estudiar cada axón de los nervios periféricos. Un axón normal (izquierda) tiene una vaina de mielina de grosor uniforme que es interrumpida en los nódulos de Ranvier (flechas). Por el contrario, el axón derecho contiene un segmento poco mielinizado con distribución irregular de los nódulos de Ranvier. La zona de remielinización es segmentaria y, por tanto, está flanqueada por internodos con mielinización normal. **B y C.** Neuropatía vasculítica. En **B**, el tejido conjuntivo perineural contiene un infiltrado inflamatorio centrado en un vaso pequeño (vasculocéntrico), al que ha obliterado. En **C**, una tinción especial que tiñe de azul oscuro los axones mielínicos evidencia que el fascículo nervioso de la porción superior de este campo (asterisco) ha perdido casi todos sus axones mielínicos grandes, al contrario que el otro fascículo que se muestra. Esta variación interfascicular en la densidad axonal se ve a menudo en las neuropatías que aparecen como consecuencia de una lesión vascular.

RESUMEN

Neuropatías periféricas

- Las neuropatías periféricas pueden provocar debilidad y/o defectos sensoriales y pueden ser simétricas, o consistir en la afectación aleatoria de nervios aislados.
- Es posible distinguir las neuropatías periféricas desmielinizantes y axonales por sus características clínicas y anatomopatológicas. Algunos trastornos se asocian a un patrón de lesiones mixto.
- La diabetes es la causa más frecuente de neuropatía periférica.
- El síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante idiopática crónica son enfermedades desmielinizantes de mecanismo inmunitario que siguen evoluciones agudas y crónicas, respectivamente.
- Los trastornos metabólicos, los fármacos, las toxinas, las enfermedades del tejido conjuntivo, las vasculitis y las infecciones pueden causar una neuropatía periférica.
- Varias mutaciones causan neuropatía periférica. En muchos casos se trata de enfermedades de inicio tardío que pueden parecer trastornos adquiridos.

TRASTORNOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La unión neuromuscular es una interfase especializada entre las terminaciones nerviosas de las sinapsis y las fibras musculares. Los impulsos nerviosos despolarizan la membrana presináptica, estimulando así la entrada de calcio y la liberación

de acetilcolina en la hendidura sináptica. La acetilcolina se difunde atravesando la hendidura sináptica para unirse a su receptor en la membrana postsináptica, con lo que provocando la despolarización de la miofibrilla y la contracción a través del acoplamiento electromecánico. Es frecuente que los trastornos de la unión neuromuscular produzcan anomalías funcionales en ausencia de alteraciones significativas de la morfología, aparte de las modificaciones ultraestructurales. En esta sección se consideran algunos de los trastornos más frecuentes, o más interesantes por su patogenia, que alteran la transmisión de señales a través de la unión neuromuscular.

Miastenia grave

La miastenia grave se debe a autoanticuerpos que bloquean la función de los receptores postsinápticos de acetilcolina en las placas motoras, con lo que provocan la degradación y la depleción de los receptores. La enfermedad tiene una incidencia aproximada de 3 casos por cada 100.000 personas, puede manifestarse a cualquier edad y (como muchos trastornos autoinmunitarios) es más frecuente en mujeres. La enfermedad puede transferirse a los animales con suero de pacientes afectados, lo que demuestra la participación causante de los anticuerpos circulantes frente al receptor de acetilcolina. El 60% de los casos se asocian a una hiperplasia reactiva peculiar de linfocitos B intratímicos (a menudo denominada hiperplasia tímica) y otro 20% cursan con un timoma, un tumor de las células epiteliales del timo (v. capítulo 11). Esas lesiones en el timo pueden alterar la tolerancia a los autoantígenos, con lo que sientan las bases para la producción de linfocitos T y B autorreactivos.

Clínicamente, la miastenia grave, con frecuencia, se manifiesta con *ptosis* (párpados caídos) o *diplopía* (visión doble) por la debilidad de los músculos extraoculares. Este patrón de debilidad es claramente diferente del observado en la mayoría

de los procesos miopáticos primarios, en los que existe una conservación relativa de los músculos faciales y extraoculares. La intensidad de la debilidad fluctúa enormemente, en ocasiones en períodos de solo unos minutos. Típicamente, el uso reiterado o la estimulación electrofisiológica de los músculos hace que la debilidad sea más grave, mientras que la administración de un inhibidor de la colinesterasa mejora mucho la fuerza; ambas características son útiles para establecer el diagnóstico. El tratamiento eficaz consiste en la administración de fármacos inhibidores de la colinesterasa, inmunodepresión, plasmaféresis y (en pacientes con lesiones tímicas) timectomía. Esas intervenciones han mejorado la tasa de supervivencia a 5 años a más del 95%.

Síndrome de Eaton-Lambert

El síndrome de Eaton-Lambert se debe a autoanticuerpos que inhiben la función de los canales de calcio presinápticos, con lo que reducen la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica. Al contrario de lo que sucede en pacientes con miastenia grave, en los que presentan síndrome de Eaton-Lambert la debilidad mejora con la estimulación repetitiva, lo que sirve para acumular suficiente calcio intracelular como para facilitar la liberación de acetilcolina.

No obstante, e igual que en la miastenia grave, el trastorno puede transferirse a los animales a través del suero de los pacientes afectados. A menudo surge en forma de trastorno paraneoplásico, en particular en sujetos con carcinoma microcítico de pulmón. El inhibidor de la colinesterasa no es eficaz y, por tanto, el tratamiento pretende reducir las concentraciones de los anticuerpos causantes, ya sea mediante plasmaféresis o con inmunodepresión. Dada su importante relación con el cáncer de pulmón, el pronóstico general de los pacientes con síndrome de Eaton-Lambert es mucho peor que el de los que tienen miastenia grave.

Otros trastornos de la unión neuromuscular

Hay otros trastornos de la unión neuromuscular que merecen una breve mención.

- Los *síndromes miasténicos congénitos* comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que son consecuencia de mutaciones que alteran la función de varias proteínas de la unión neuromuscular. En función de la proteína alterada, los defectos pueden afectar a la liberación de acetilcolina (presinápticos), al transporte de acetilcolina a través de la hendidura sináptica (sinápticos) o a la respuesta del músculo esquelético (postsinápticos), así como producir síntomas que sean indicativos de un síndrome de Eaton-Lambert o de una miastenia grave. Algunas formas responden al tratamiento con un inhibidor de la acetilcolinesterasa.
- Las *infecciones* se pueden asociar a defectos de la transmisión neural y de la contracción muscular. *Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum* (v. capítulo 8) liberan neurotoxinas muy potentes que interfieren en la transmisión neuromuscular. La toxina tetánica (conocida como tetanoespasmina) bloquea la acción de las neuronas inhibitoras, con lo que provoca el aumento de la liberación de acetilcolina, así como contracción y espasmos musculares mantenidos (tetania). Por el contrario, la toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina, produciendo así una parálisis flácida. La toxina purificada es muy estable después de la administración en inyección, un atributo que ha motivado su uso generalizado como antídoto para las arrugas y otras afecciones asociadas a la actividad muscular no deseada (p. ej., blefaroespasma y estrabismo).

RESUMEN

Trastornos de la unión neuromuscular

- Los trastornos de la unión neuromuscular se manifiestan con debilidad que, a menudo, afecta a los músculos faciales y extraoculares, con una intensidad que puede fluctuar enormemente.
- La miastenia grave y el síndrome de Eaton-Lambert, las formas más frecuentes, son enfermedades de mecanismo inmunitario que se deben a anticuerpos frente a los receptores postsinápticos de acetilcolina y los canales presinápticos de calcio, respectivamente.
- La miastenia grave a menudo se asocia a hiperplasia tímica o a un timoma. En la mayoría de los casos, el síndrome de Eaton-Lambert es un trastorno paraneoplásico y su asociación más importante es con el cáncer de pulmón microcítico.
- Los defectos genéticos de las proteínas de la unión neuromuscular y las toxinas bacterianas también pueden causar alteraciones sintomáticas de la transmisión neuromuscular.

TRASTORNOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Patrones de lesión del músculo esquelético

El músculo esquelético está formado por distintos tipos de fibras que se clasifican en general como de tipo I, de contracción lenta o «aerobias» y de tipo II, de contracción rápida o «anaerobias». Suelen distribuirse en un patrón en damero (v. fig. 21-1, A). La función de ambos tipos de fibras depende de los complejos proteicos exclusivos que componen los sarcómeros y el complejo distrofina-glucoproteína (fig. 21-3), así como las enzimas que cumplen los requisitos metabólicos especiales del músculo.

Las *enfermedades musculares primarias, o miopatías*, deben distinguirse de los *cambios neuropáticos secundarios* causados por trastornos que alteran la inervación muscular. Ambos se asocian a alteraciones de la función y de la morfología del músculo, pero cada uno presenta sus propias características inconfundibles (fig. 21-4). Las afecciones miopáticas a menudo se asocian a necrosis segmentaria y regeneración de las fibras musculares individuales (fig. 21-4, B). Como comentaremos más adelante, los tipos concretos de miopatías presentan características morfológicas añadidas, como infiltrados inflamatorios o inclusiones intracelulares. La alteración del músculo por la fibrosis del endomisio y la sustitución grasa es una característica de cronicidad de la enfermedad asociada a las afecciones miopáticas o neuropáticas.

La *atrofia de fibras musculares* es compartida por procesos tanto neuropáticos como miopáticos. No obstante, algunos trastornos se asocian a patrones concretos de atrofia, de la siguiente forma:

- Los *cambios neuropáticos* se caracterizan por agrupación de fibras en función del tipo y de la atrofia de algunos grupos. Las alteraciones de la inervación muscular dan lugar a grupos de fibras más grandes que comparten el mismo tipo de fibras, con la sustitución resultante de la distribución normal en damero por grupos de fibras que son de tipo I o II (fig. 21-4, D). La presencia de menos unidades motoras, aunque más grandes, y la segregación de las fibras inervadas da lugar a grupos de fibras atroficas (fig. 21-4, C). El tipo de miofibrillas

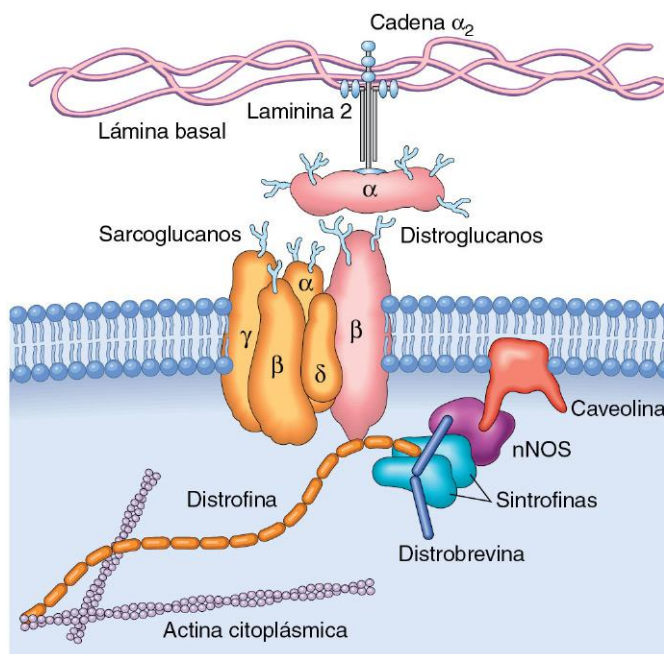


Figura 21-3 Complejo distrofina-glucoproteína (DGC). Este complejo de glucoproteínas sirve para acoplar la membrana celular (el sarcolema) a las proteínas de la matriz extracelular, como la laminina 2, y al citoesqueleto intracelular. Un conjunto clave de conexiones se establece utilizando distrofina, una proteína estructural que ancla el citoesqueleto de las miofibrillas a los distroglucanos y a los sarcoglucanos transmembranosos, y que también une los complejos que contienen distrobrevina, sintrofina, sintetasa del óxido nítrico neuronal (nNOS) y caveolina, que participan en las vías de señalización intracelulares. Las mutaciones de distrofina se asocian a las distrofias musculares de Duchenne y Becker ligadas al cromosoma X; las de caveolina y de las proteínas del sarcoglucano, a distrofias musculares de cinturas autosómicas, y las de laminina α_2 (merosina), a una forma de distrofia muscular congénita.

no es una característica inherente, sino que depende de la neurona motora responsable de la innervación. Por tanto, si una lesión y la consecuente regeneración de los nervios periféricos alteran la innervación muscular, se modificará la distribución de las miofibrillas de tipos I y II. En los trastornos del músculo esquelético causados por anomalías de la innervación normalmente no hay degeneración y regeneración de las fibras aisladas ni infiltrados inflamatorios.

- El uso incorrecto prolongado de los músculos por cualquier causa (p. ej., reposo en cama prolongado por enfermedad o por un yeso en un hueso fracturado) puede causar atrofia muscular focal o generalizada, que tiende a afectar a las fibras de tipo II más que a las de tipo I.
- La exposición a glucocorticoides, tanto exógena como endógena (p. ej., en el síndrome de Cushing), también puede causar atrofia muscular. Estos fármacos afectan preferentemente a los músculos proximales y a las miofibrillas de tipo II.

Trastornos hereditarios del músculo esquelético

Los trastornos genéticos que afectan al músculo esquelético comprenden las distrofias musculares, las distrofias musculares congénitas y las miopatías congénitas. Las distrofias musculares son enfermedades hereditarias que dan lugar a una lesión muscular progresiva en pacientes que suelen parecer normales al nacimiento. Las distrofias musculares congénitas son enfermedades progresivas de inicio temprano. Algunas también se asocian a manifestaciones en el sistema nervioso central. Las

miopatías congénitas son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que a menudo se presentan en la edad perinatal o en la primera infancia y dan lugar a defectos relativamente estáticos.

En las siguientes secciones, sobre las distrofias musculares, se utiliza una clasificación utilizada desde hace mucho tiempo, que se basa en los patrones de herencia y las características clínicas. No obstante, la clasificación de las distrofias musculares está evolucionando a partir de los nuevos conocimientos sobre la patogenia molecular de esos trastornos y las relaciones entre genotipo y fenotipo. Por ejemplo, las mutaciones de varios genes diferentes se presentan como una distrofia muscular de cinturas de herencia autosómica recesiva, mientras que mutaciones diferentes de un solo gen (como el de la distrofina) pueden provocar dos fenotipos clínicos muy distintos, los tipos de Duchenne y Becker de distrofia muscular.

Distrofinopatías: distrofias musculares de Duchenne y de Becker

Las distrofinopatías son la forma más frecuente de distrofia muscular. Las distrofias musculares de Duchenne (DMD) y de Becker (DMB) son las dos manifestaciones patológicas más importantes relacionadas con mutaciones del gen de la distrofina. La incidencia de la DMD es de 1 caso por cada 3.500 niños del sexo masculino nacidos vivos y sigue un curso mortal inexorable. La DMD se hace clínicamente evidente a los 5 años de edad. La mayoría de los pacientes necesitan una silla de ruedas en la adolescencia y mueren por su enfermedad al inicio de la edad adulta. La DMB es menos frecuente y mucho menos grave.

MORFOLOGÍA

Las alteraciones histológicas de los músculos esqueléticos afectados por la DMD y la DMB son parecidas, excepto porque son más leves en esta última (fig. 21-5). Las principales características de estas y otras distrofias musculares son la necrosis y la regeneración continuadas de las miofibrillas. La sustitución progresiva del tejido muscular por fibrosis y grasa es el resultado de que la degeneración supere a la reparación. Como consecuencia de la reparación continuada de los músculos, habitualmente se muestra una intensa variación del tamaño de las miofibrillas y de los núcleos situados en posiciones anómalas internamente. Tanto la DMD como la DMB afectan también a los músculos cardíacos, que muestran grados variables de hipertrofia de las miofibrillas y fibrosis intersticial.

PATOGENIA

Tanto la DMD como la DMB se deben a mutaciones con pérdida de función en el gen de la **distrofina** localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp21). La distrofina es una proteína muy grande (con un peso molecular de 427 kD) que se encuentra en los músculos esquelético y cardíaco, en el cerebro y en los nervios periféricos. Forma parte del complejo distrofina-glucoproteína (v. fig. 21-3). Este complejo estabiliza la célula muscular durante la contracción y puede participar en la señalización celular a través de la interacción con otras proteínas. Los defectos del complejo distrofina-glucoproteína parecen volver vulnerables a las células musculares a los desgarramientos temporales de la membrana durante la contracción que provocan la entrada de calcio y también pueden alterar la señalización intracelular. El resultado es la degeneración de

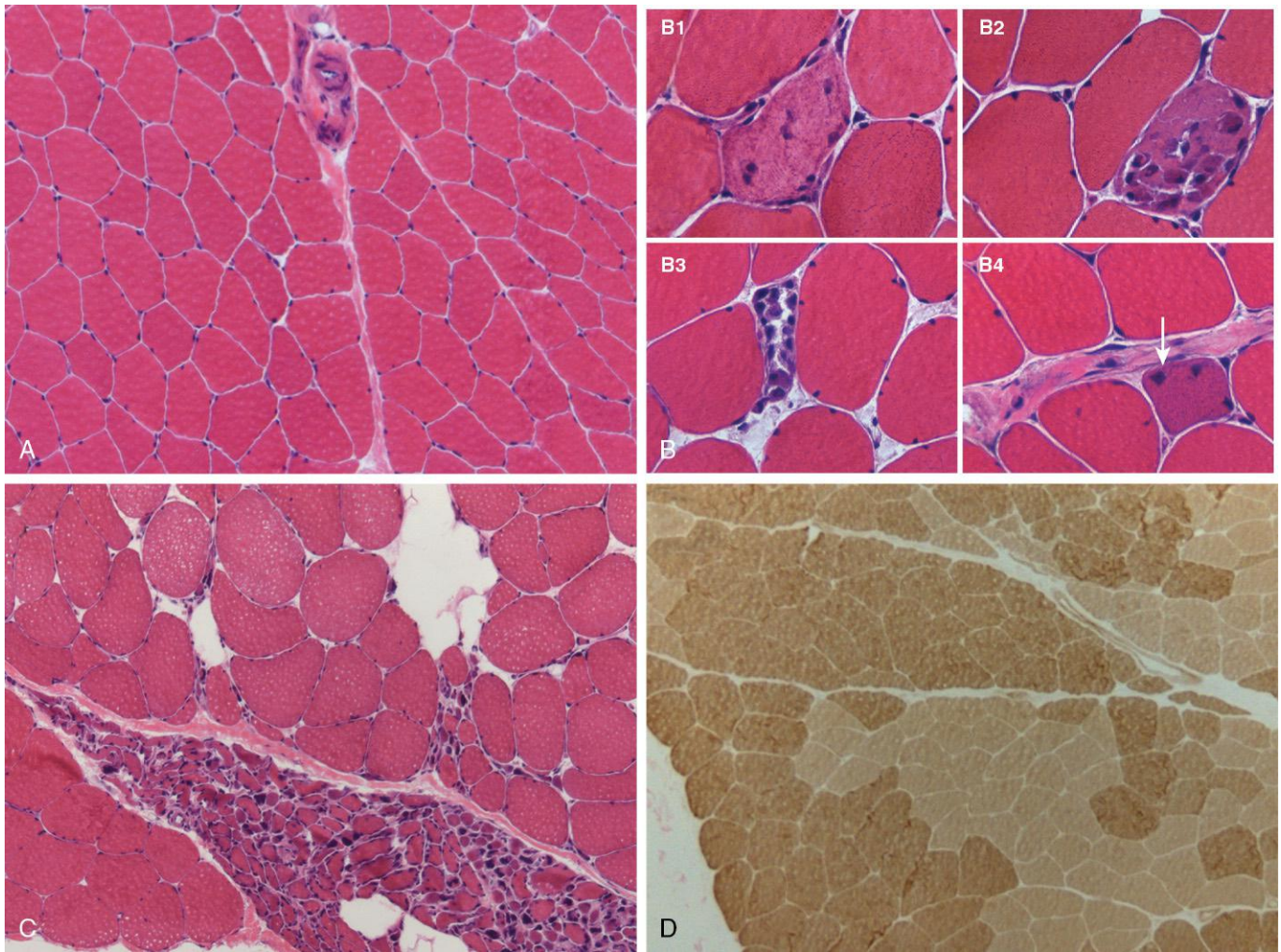


Figura 21-4 Patrones de lesión del músculo esquelético. **A.** El músculo esquelético normal presenta miofibrillas poligonales relativamente uniformes con núcleos situados en la periferia, que se encuentran muy apretadas y forman fascículos separados por tejido conjuntivo escaso. Se observa un tabique interfascicular del perimio que contiene un vaso sanguíneo (*parte superior, centro*). **B.** Las miopatías se asocian a menudo a necrosis y regeneración segmentarias de las miofibrillas. Las células necróticas (**B1-B3**) están infiltradas por un número variable de células inflamatorias. Las miofibrillas de regeneración (**B4**, *flecha*) se caracterizan por basofilia citoplasmática y nucléolos de tamaño aumentado (no visibles con este aumento). **C** y **D.** Los cúmulos de miofibrillas atroficas (**C**) (atrofia en grupos) y grupos de fibras (**D**), áreas parcheadas en las que las miofibrillas comparten el mismo tipo de fibra, son característicos del remodelado neurógeno. La reacción con adenosina trifosfatasa (ATPasa) que se muestra en **D** es un método que permite distinguir entre los tipos de fibras, ya que las de tipo I se tiñen de color más claro que las de tipo II. Obsérvese la pérdida del patrón en «damero» (*fig. 21-1, A*).

las miofibrillas que, con el tiempo, supera a la capacidad de reparación. Asimismo, el complejo distrofina-glucoproteína es importante para la función del músculo cardíaco, lo que explica por qué se desarrolla, finalmente, una miocardiopatía en muchos pacientes.

El gen de distrofina ocupa aproximadamente 2,4 Mb (aproximadamente el 1% del cromosoma X), lo que lo convierte en uno de los genes más grandes en el ser humano. Su enorme tamaño puede explicar, en parte, su vulnerabilidad a las mutaciones esporádicas que alteran la producción de distrofina. Las mutaciones más frecuentes son las deleciones, seguidas de las del marco de lectura y las puntuales. Las muestras de la biopsia muscular de pacientes con DMD muestran la total ausencia de distrofina, mientras que los sujetos con DMB tienen mutaciones que permiten elaborar parte de la distrofina necesaria (si bien es cierto que, a menudo, en una forma defectuosa). Por tanto, **la gravedad de la enfermedad se correlaciona con el grado de deficiencia de distrofina.**

Características clínicas

A menudo, los primeros síntomas de la DMD son la torpeza y la incapacidad de mantener el nivel de los compañeros debido a la debilidad muscular. Esta suele comenzar en la cintura pélvica y después afecta a la cintura escapular. El aumento de tamaño de los músculos de la pantorrilla, lo que se conoce como *seudohipertrofia*, es un hallazgo físico temprano importante. El aumento de la masa muscular deriva, inicialmente, de la hipertrofia de las miofibrillas, pero una parte cada vez mayor del músculo es remplazada por tejido adiposo y fibrosis del endomisio a medida que las miofibrillas van degenerando progresivamente. El daño y la fibrosis del músculo cardíaco pueden provocar insuficiencia cardíaca y arritmias, que pueden ser mortales. Aunque no se han descrito anomalías estructurales en el sistema nervioso central, en ocasiones también se detecta deterioro cognitivo, que puede ser suficientemente intenso como para manifestarse en forma de retraso mental. Debido a la degeneración muscular continuada, en el momento del nacimiento se detectan concentraciones altas de creatina cinasa sérica, que persisten durante los primeros 10 años de vida, pero después van disminuyendo a medida que se

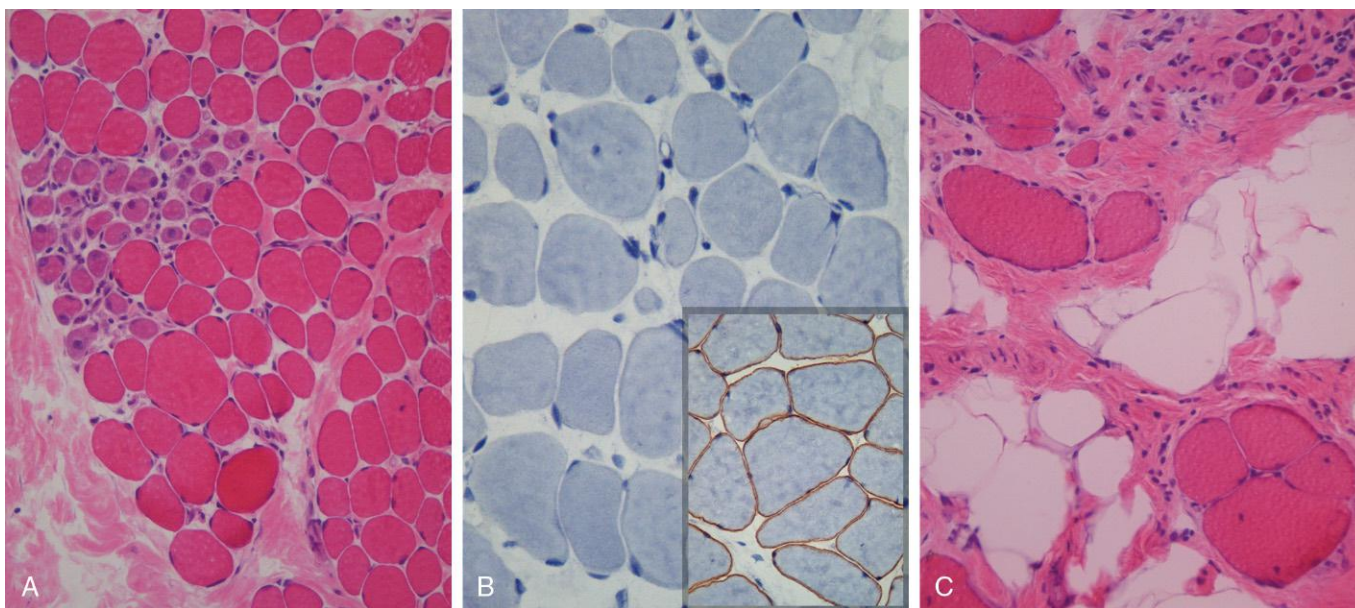


Figura 21-5 Distrofia muscular de Duchenne. Examen histológico de muestras de biopsia muscular de dos hermanos. **A y B.** Muestra de un niño de 3 años de edad. **C.** Muestra de su hermano, de 9 años de edad. Como se aprecia en **A**, a una edad más temprana se mantiene la estructura fascicular del músculo, pero las miofibrillas son de tamaños variables. Además, se observa un cúmulo de miofibrillas basófilas de regeneración (*lado izquierdo*) y una ligera fibrosis del endomisio, que se aprecia por la presencia de tejido conjuntivo focal teñido de rosa entre las miofibrillas. En **B**, la tinción inmunohistoquímica muestra la total ausencia de distrofina asociada a la membrana, que se ve como una tinción marrón en el músculo normal (*recuadro*). En **C**, la biopsia del hermano mayor muestra la progresión de la enfermedad, que está marcada por una amplia variación del tamaño de las miofibrillas, sustitución grasa y fibrosis del endomisio.

pierde la masa muscular con la progresión de la enfermedad. La muerte se produce por insuficiencia respiratoria, neumonía y descompensación cardíaca.

La DMB se manifiesta con síntomas más tarde que la DMD, en la infancia o adolescencia, y evoluciona más lentamente y con un ritmo más variable. Muchos pacientes viven hasta bien entrada la edad adulta e incluso su vida tiene una duración casi normal. La afectación cardíaca puede ser la característica clínica dominante y puede dar lugar a la muerte en ausencia de debilidad significativa del músculo esquelético.

Otras distrofias musculares ligadas al cromosoma X y autosómicas

Otras formas de distrofia muscular comparten algunos rasgos con la DMD y la DMB, pero muestran otras características clínicas, genéticas y anatomopatológicas diferentes.

- **Distrofia miotónica.** La miotonía, la contracción involuntaria mantenida de un grupo de músculos, es el síntoma neuromuscular cardinal de la distrofia miotónica. A menudo, los pacientes refieren rigidez y dificultad para soltar la mano, por ejemplo después de un apretón de manos. La distrofia miotónica es hereditaria como un rasgo autosómico dominante. Más del 95% de los sujetos con distrofia miotónica tienen mutaciones en el gen que codifica la proteína cinasa de la distrofia miotónica (DMPK). En las personas sin enfermedad, este gen contiene menos de 30 repeticiones de la secuencia CTG, mientras que en las afectadas gravemente puede haber varios miles de repeticiones. Por tanto, la distrofia miotónica entra en el grupo de trastornos asociados a expansiones por repetición de trinucleótidos (v. capítulo 6). Como sucede en otros trastornos en los que existen mutaciones similares, la distrofia miotónica presenta el fenómeno de *anticipación*, caracterizado por el empeoramiento de las manifestaciones de la enfermedad con cada generación, debido al aumento del número de repeticiones de los trinucleótidos. La expansión por repeticiones CTG se localiza en

la región no traducida 3' del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de DMPK, y aún se desconoce la forma en que se produce la enfermedad, que, a menudo, se manifiesta al final de la infancia con anomalías de la marcha, debidas a la debilidad de los flexores dorsales del pie, con la progresión posterior al debilitamiento de los músculos intrínsecos de los extensores de las manos y las muñecas, atrofia de músculos faciales y ptosis. También se pueden afectar otros tejidos y presentarse como arritmias cardíacas, cataratas, calvicie frontal temprana, endocrinopatías y atrofia testicular.

- **Distrofias musculares de cinturas.** Estas distrofias musculares autosómicas afectan preferentemente a la musculatura proximal de tronco y a los miembros. Sus bases genéticas son heterogéneas y la lista de los tipos existentes incluye al menos 6 subtipos dominantes y 12 subtipos autosómicos recesivos. Algunas de las mutaciones responsables afectan a otros componentes del complejo distrofina-glucoproteína, aparte de a la distrofina, mientras que otras afectan a proteínas implicadas en el transporte de vesículas y en la reparación de la membrana celular después de la lesión (caveolina 3 y diferlina), a las proteínas del citoesqueleto o a la modificación postraducción de distroglucano, un componente del complejo distrofina-glucoproteína.
- **La distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EMD)** es un trastorno poco frecuente, pero fascinante, causado por mutaciones que afectan a las proteínas estructurales que se encuentran en el núcleo. Una forma ligada al cromosoma X es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína emerina, mientras que la forma autosómica dominante se debe a mutaciones en el gen que codifica la lamina A/C. Se ha propuesto que los defectos de esas proteínas afectan a la integridad estructural del núcleo de las células que están sujetas a estrés mecánico repetitivo (p. ej., músculos cardíaco y esquelético). Esas proteínas también pueden regular la estructura de la cromatina. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad y atrofia progresivas de los músculos, contracturas de codos y tobillos, y enfermedad cardíaca. La afectación cardíaca es

grave, y se asocia a miocardiopatía y arritmias, que provocan la muerte súbita hasta en el 40% de los pacientes.

- La *distrofia facioescapulohumeral* es una forma autosómica dominante de distrofia muscular que suele asociarse a deleciones de la región cromosómica 4q35. Se desconoce la relación fisiopatológica existente entre este defecto cromosómico y el fenotipo de la enfermedad. La mayoría de los pacientes manifiestan los síntomas hacia los 20 años de edad, normalmente por debilidad de los músculos faciales y los hombros. Los afectados también muestran debilidad de la parte inferior del tronco y de los flexores dorsales del pie. En la mayor parte de los casos la esperanza de vida es normal.

Canalopatías, miopatías metabólicas y miopatías mitocondriales

Otros trastornos hereditarios importantes del músculo esquelético son consecuencia de defectos de los canales iónicos (canalopatías), del metabolismo y de la función mitocondrial.

- Las *miopatías de los canales iónicos* son un grupo de trastornos familiares que se caracterizan por miotonía o episodios recidivantes de parálisis hipotónica asociada a concentraciones anómalas de potasio sérico, o a ambos. Como su nombre indica, esas enfermedades se deben a defectos hereditarios de los genes que codifican los canales iónicos. La *parálisis periódica hiperpotasémica* es consecuencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína del canal de sodio del músculo esquelético SCN4A, que regula la entrada de sodio durante la contracción. La *hipertermia maligna* es un síndrome muy poco frecuente que se caracteriza por un estado hipermetabólico muy llamativo (taquicardia, taquipnea, espasmos musculares y, finalmente, hiperpirexia). Se desencadena cuando los pacientes portadores de mutaciones en el receptor de rianodina, una proteína del canal de liberación de calcio, reciben fármacos anestésicos halogenados o succinilcolina durante la cirugía. Algunos de esos pacientes también muestran características de una miopatía congénita conocida como enfermedad del núcleo central, ya que el centro de la miofibrilla contiene una colección de miofibrillas desorganizadas.
- Las *miopatías debidas a errores congénitos del metabolismo* comprenden los trastornos de la síntesis y de la degradación del glucógeno (v. capítulo 6) y anomalías en el manejo de los lípidos. Entre estas últimas se encuentran trastornos del sistema de transporte de la carnitina o deficiencias en el sistema de la enzima deshidrogenasa mitocondrial, y ambas pueden provocar una acumulación importante de los lípidos en los miocitos (miopatías lipídicas). Estos trastornos del depósito se pueden manifestar como una enfermedad sistémica o dar lugar a un fenotipo específico del músculo. Algunos se asocian a daño muscular y debilidad continuados, mientras que otros se manifiestan como episodios repetidos de daño muscular masivo inducido por el ejercicio o el ayuno. En ocasiones también se asocian a insuficiencia renal aguda y mioglobulinuria (rabdomiólisis).
- Las *miopatías mitocondriales* pueden derivar de mutaciones en los genomas mitocondriales o nucleares, estas últimas porque algunas enzimas mitocondriales se codifican en el ácido desoxirribonucleico (ADN) del núcleo. Las formas causadas por mutaciones mitocondriales muestran herencia materna (v. capítulo 6). Las miopatías mitocondriales normalmente se manifiestan al inicio de la edad adulta con debilidad muscular proximal y, en ocasiones, con afectación grave de la musculatura ocular (*oftalmoplejía externa*). También pueden verse signos y síntomas neurológicos, acidosis láctica y miocardiopatía. Algunas enfermedades mitocondriales se asocian a una morfología muscular normal, mientras que

otras muestran agregados de mitocondrias anómalas. Estos últimos confieren un aspecto rojo con manchas con tinciones especiales —de ahí su denominación de *fibras rojas rasgadas*—. En el estudio ultraestructural, corresponden a agregados anómalos de mitocondrias con forma y tamaño también anómalos, algunos de los cuales contienen *inclusiones* paracristalinas en *zona de aparcamiento*.

Trastornos adquiridos del músculo esquelético

Un grupo variado de trastornos adquiridos se pueden manifestar con debilidad muscular, calambres o dolor musculares. Entre ellos se encuentran las miopatías inflamatorias, las lesiones musculares tóxicas, la rabdomiólisis postinfeciosa y el infarto muscular asociado a diabetes. En la mayoría de los casos, se trata de enfermedades de inicio agudo o subagudo que afectan a adultos.

Miopatías inflamatorias

La polimiositis, la dermatomiositis y la miositis con cuerpos de inclusión son las miopatías inflamatorias primarias más importantes. Otros trastornos inmunitarios (p. ej., LES o sarcoidosis) también pueden afectar al músculo esquelético.

- La *polimiositis* es un trastorno autoinmunitario asociado al aumento de la expresión de moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) en las miofibrillas en el que predominan los infiltrados inflamatorios en el endomisio con linfocitos T CD8+ citotóxicos. El ataque autoinmunitario provoca la necrosis de las miofibrillas y su posterior regeneración (fig. 21-6, A). Los pacientes con polimiositis son tratados satisfactoriamente con corticosteroides u otros fármacos inmunosupresores.
- La *dermatomiositis* es la miopatía inflamatoria más frecuente en la infancia, en la que aparece como una entidad aislada, mientras que en los adultos puede manifestarse como un trastorno paraneoplásico. En ambos contextos, se cree que tiene una base autoinmunitaria. En el estudio con microscopio se comprueba la presencia de infiltrados perivasculares de células mononucleadas, «desaparición» de capilares, presencia de inclusiones denominadas tubuloreticulares en las células endoteliales y daño de las miofibrillas siguiendo un patrón paraseptal o perifascicular (fig. 21-6, B). Existe una regulación positiva muy intensa de los productos génicos inducidos por el interferón de tipo 1 en los músculos afectados. Algunos pacientes tienen autoanticuerpos que son relativamente específicos de las dermatomiositis, como los anticuerpos frente a Mi-2 (una helicasa nuclear) y p155 y p140, proteínas de funciones inciertas.
- La *miositis con cuerpos de inclusión* es la miopatía inflamatoria más frecuente en pacientes mayores de 60 años de edad. Se suele agrupar con otras formas de miositis, pero aún debe determinarse si la inflamación es la causa o el efecto de este trastorno. La característica morfológica de la miositis con cuerpos de inclusión es la presencia de vacuolas festoneadas (fig. 21-6, C), que contienen agregados de las mismas proteínas que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas —tau hiperfosforilada, amiloide derivado de las proteínas precursoras del β -amiloide y TDP-43 (v. capítulo 20)—, lo que ha llevado a especular sobre su posible definición como un trastorno degenerativo propio de la edad. Hay otras características típicas evidentes en las miopatías inflamatorias crónicas, como los cambios miopáticos, los infiltrados de células mononucleadas, la fibrosis del endomisio y la sustitución grasa. La enfermedad sigue una evolución progresiva crónica y, en general, no responde bien a los fármacos inmunosupresores, otra característica que indicaría que esta inflamación corresponde a un fenómeno secundario.

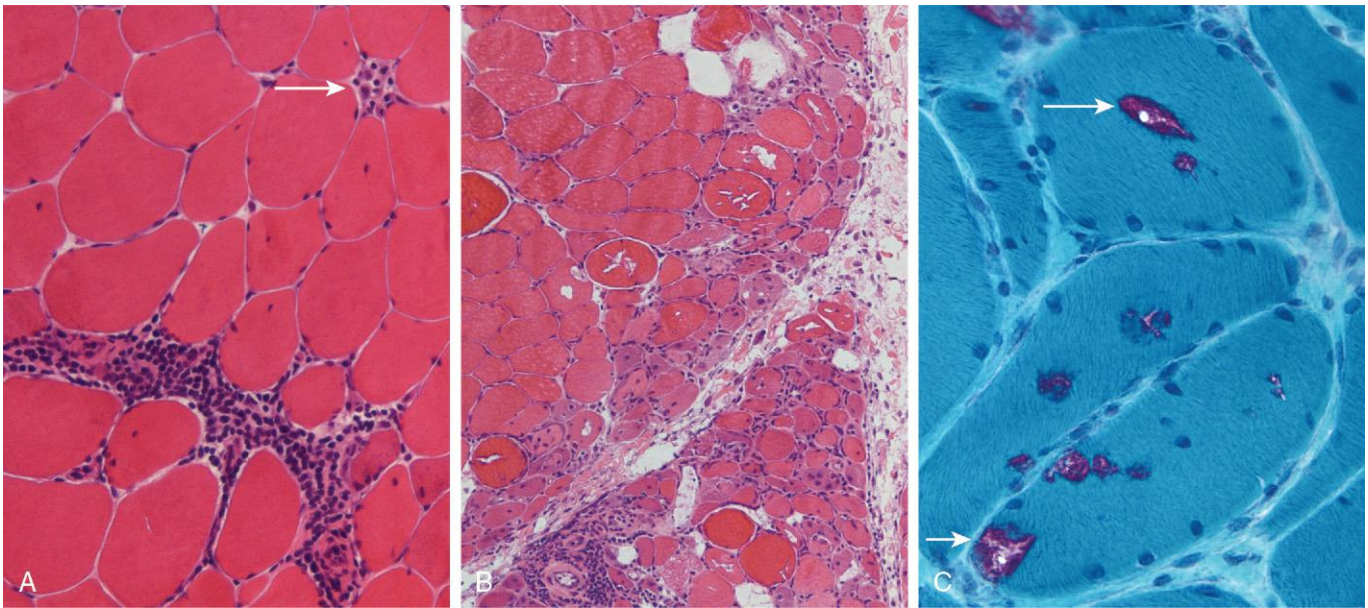


Figura 21-6 Miopatías inflamatorias. **A.** La polimiositis se caracteriza por infiltrados inflamatorios en el endomisio y necrosis de miofibrillas (flecha). **B.** A menudo la dermatomiositis muestra atrofia perifascicular y paraseptal prominente. **C.** Miositis con cuerpos de inclusión, en la que se aprecian miofibrillas que contienen vacuolas con bordes (flechas). Tinción tricrómica de Gomori modificada.

Miopatías tóxicas

Existen varias toxas que pueden causar una lesión muscular tóxica. Se clasifican en factores intrínsecos (p. ej., tiroxina) y extrínsecos (p. ej., intoxicación alcohólica aguda, varios fármacos).

- La *miopatía tirotóxica* puede adoptar la forma de debilidad muscular proximal aguda o crónica, y puede ser el primer signo de una tirotoxicosis. Los hallazgos histológicos consisten en necrosis y regeneración de las miofibrillas.
- La *miopatía por etanol* se produce después de un episodio de embriaguez. El grado de rabdomiólisis puede ser muy intenso y, en ocasiones, provoca insuficiencia renal aguda como consecuencia de la mioglobulinuria. Los pacientes suelen referir dolor muscular agudo, que puede ser generalizado o limitado a un único grupo muscular. En el microscopio se aprecia tumefacción, necrosis y regeneración de los miocitos.
- La *miopatía por fármacos* puede deberse a varios fármacos. Actualmente, los implicados con mayor frecuencia pertenecen a la familia de las estatinas. Los músculos afectados muestran signos de lesión miopática, normalmente sin componente inflamatorio.

complejo distrofina-glucoproteína. En función del tipo de mutación, la enfermedad puede ser grave, como la DMD, o leve (p. ej., distrofia de Becker).

- Las miopatías adquiridas tienen diversos orígenes, como la inflamación y las exposiciones tóxicas.

TUMORES DE LA VAINA DE NERVIOS PERIFÉRICOS

Diversos tumores surgen de los nervios periféricos. Los mismos se pueden manifestar como masas de tejidos blandos, o con dolor o pérdida de función en relación con el pinzamiento de nervios o de otras estructuras circundantes. En la mayoría de los tumores de nervios periféricos, las células neoplásicas muestran signos de diferenciación de células de Schwann. Normalmente se presentan en adultos y existen variantes tanto benignas como malignas. Una característica importante es su asociación frecuente a los síndromes de tumores familiares neurofibromatosis de tipos 1 (NF1) y 2 (NF2). También existen tumores con diferenciación de músculo esquelético, que se describen en el capítulo 20 junto a otros tumores de tejidos blandos.

Schwannomas y neurofibromatosis de tipo 2

Los schwannomas son tumores benignos encapsulados que se pueden presentar en tejidos blandos, órganos internos o raíces de nervios espinales. El par craneal que se afecta con mayor frecuencia es la porción vestibular del octavo par. Los tumores que surgen en la raíz del nervio o en el nervio vestibular se pueden asociar a síntomas relacionados con la compresión de la raíz nerviosa, incluida la pérdida de la audición en el caso de los schwannomas vestibulares.

La mayoría de los schwannomas son esporádicos, pero aproximadamente el 10% se asocian a NF2 familiar. Los pa-

RESUMEN

Trastornos del músculo esquelético

- La función del músculo esquelético puede deteriorarse secundariamente como consecuencia de problemas con la innervación muscular o por una miopatía primaria, que puede ser hereditaria o adquirida.
- Las formas genéticas de miopatía se engloban en varios fenotipos clínicos bastante bien diferenciados, entre los que se encuentran las distrofias musculares, las miopatías congénitas y las distrofias musculares congénitas.
- Las distrofinopatías son trastornos ligados al cromosoma X, causados por mutaciones en el gen de distrofina y del

cientes con NF2 tienen riesgo de desarrollar schwannomas, meningiomas y ependimomas múltiples (estos últimos se describen en el capítulo 22). La presencia de schwannomas vestibulares bilaterales es una característica distintiva de la NF2. Los pacientes afectados son portadores de una mutación dominante con pérdida de función del gen de la merlina del cromosoma 22. La merlina es una proteína del citoesqueleto que funciona como supresor tumoral al facilitar la inhibición por contacto mediada por E-cadherina (v. capítulo 5). Cabe destacar que la expresión de la proteína merlina también esté alterada en los schwannomas esporádicos. A pesar del nombre del síndrome, los neurofibromas no son una característica de la NF2. La schwannomatosis es una afección familiar asociada a schwannomas múltiples en la que no hay schwannomas vestibulares. Recientemente, se han vinculado algunos casos con mutaciones con pérdida de función de un gen supresor tumoral en el cromosoma 22 que codifica una proteína que regula la estructura de la cromatina.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, la mayoría de los schwannomas aparecen como masas bien delimitadas que hacen protrusión sobre un nervio adyacente. En el estudio con el microscopio, estos tumores a menudo muestran una mezcla de áreas densas y laxas que se conocen como Antoni A y B, respectivamente (fig. 21-7, A y B), formadas por la proliferación uniforme de células de Schwann neoplásicas. En las áreas A densas de Antoni, las células fusiformes lisas con núcleos en asa de cubo se organizan formando fascículos que se cruzan entre sí. Con frecuencia, estas células se alienan para producir empalizadas nucleares, provocando así unas bandas alternantes de áreas nucleadas y anucleadas que se conocen como cuerpos de Verocay. En su mayor parte, los axones quedan excluidos del tumor. A menudo se encuentran vasos hialinizados de paredes gruesas. En ocasiones también se producen hemorragias o cambios quísticos.

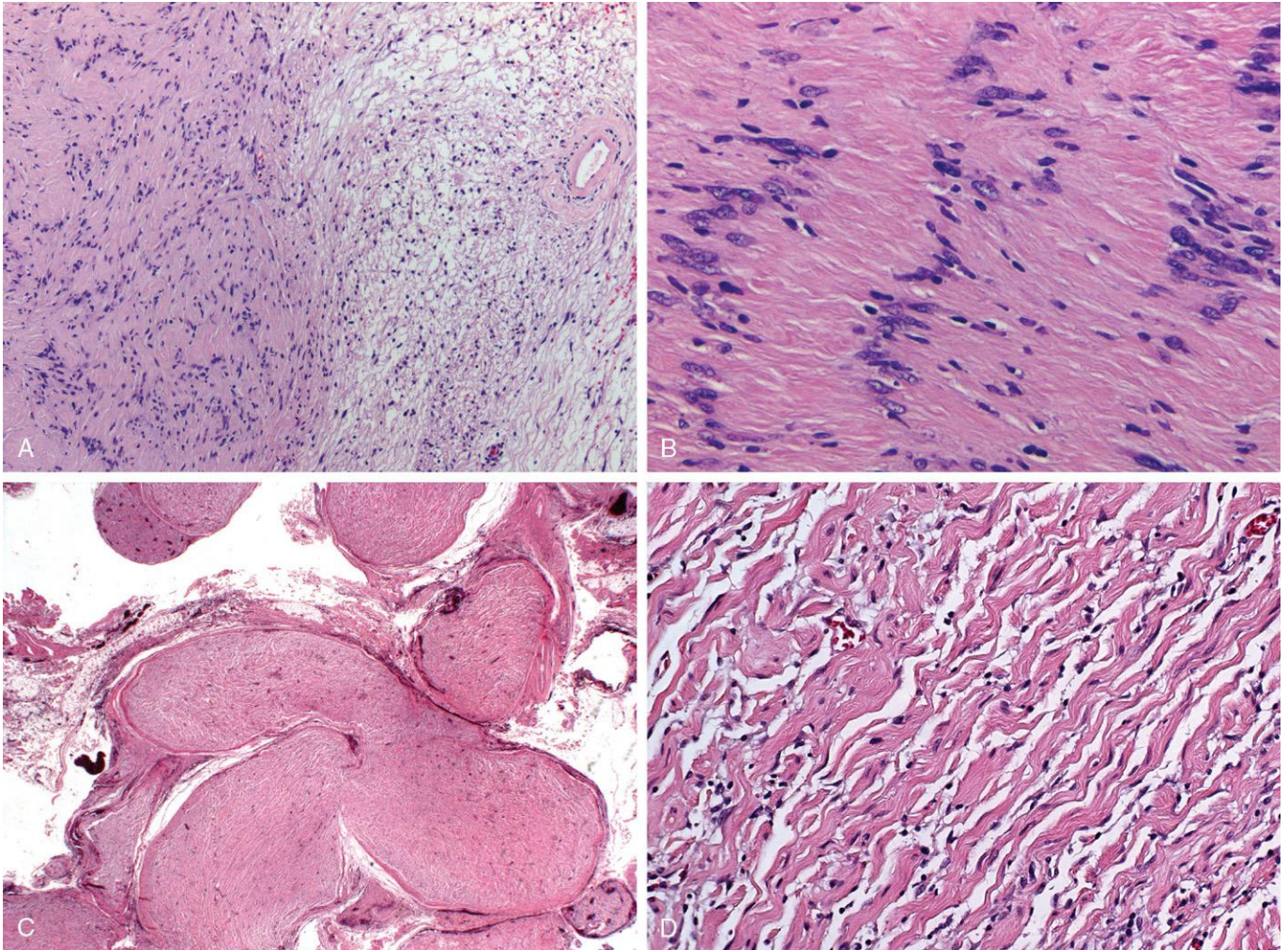


Figura 21-7 Schwannoma y neurofibroma plexiforme. **A y B.** Schwannoma. Como se muestra en **A**, a menudo los schwannomas contienen áreas de Antoni A, rosas y densas (izquierda), y de Antoni B, claras y laxas (derecha), así como vasos sanguíneos hialinizados (derecha). **B.** Área de Antoni A con los núcleos de las células tumorales alineadas formando empalizadas. **C y D.** Neurofibroma plexiforme. Hay muchos fascículos nerviosos expandidos por las células tumorales infiltrantes (**C**), que a mayor aumento (**D**) consisten en células fusiformes lisas mezcladas con haces de colágeno ondulados, que recuerdan a la piel de una zanahoria.

Neurofibromas

Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina de nervios periféricos. Se conocen tres subtipos importantes:

- Los **neurofibromas cutáneos localizados** surgen en forma de tumores nodulares o polipoides superficiales, como lesiones esporádicas solitarias o, con igual frecuencia, como lesiones múltiples en el contexto de una NF1.
- Los **neurofibromas plexiformes** crecen difusamente dentro de los límites de un nervio o plexo nervioso, lo que dificulta la enucleación quirúrgica de estas lesiones, que, por lo general, puede dejar defectos neurológicos de larga duración. Los neurofibromas plexiformes son prácticamente patognomónicos de la NF1 (descrita más adelante). A diferencia de otras neoplasias benignas de las vainas nerviosas, estos tumores se asocian a un riesgo, pequeño pero real, de transformación maligna.
- Los **neurofibromas difusos** son proliferaciones infiltrantes que pueden adoptar la forma de masas subcutáneas grandes y desfigurantes. A menudo también se asocian a una NF1.

MORFOLOGÍA

A diferencia de los schwannomas, los neurofibromas no están encapsulados. Pueden aparecer circunscritos, como en los **neurofibromas cutáneos localizados**, o mostrar un patrón de crecimiento infiltrante difuso. Otra diferencia más con respecto a los schwannomas es que las células de Schwann neoplásicas de un neurofibroma están mezcladas con otros tipos de células, como mastocitos, células similares a fibroblastos y células de tipo perineural. Por tanto, el patrón de crecimiento celular de los neurofibromas es más desordenado que el de los schwannomas. A menudo, el estroma de fondo contiene haces laxos de colágeno ondulado, pero también puede contener colágeno mixoide o denso (fig. 21-7, D). Los **neurofibromas plexiformes** contienen muchos fascículos de cada nervio afectado (fig. 21-7, C). Los axones residuales se encuentran inmersos en una proliferación difusa de células de Schwann neoplásicas que expande los fascículos dejando intacto el perineuro. Los **neurofibromas difusos** muestran un patrón de crecimiento infiltrante extenso dentro de la dermis y del tejido subcutáneo.

Tumores malignos de la vaina de nervios periféricos

Los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos son neoplasias que se encuentran en adultos, que habitualmente muestran indicios de su origen en la célula de Schwann o, en ocasiones, un claro origen en un nervio periférico. Pueden surgir de la transformación de un neurofibroma, normalmente de tipo plexiforme. Aproximadamente la mitad de estos tumores surgen en pacientes con NF1 y entre el 3 y el 10% de todos los sujetos con NF1 desarrollan un tumor maligno de la vaina de un nervio periférico a lo largo de su vida.

MORFOLOGÍA

Los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos se manifiestan como masas de tejidos blandos, grandes y mal definidas. En el examen histológico, se trata de tumores con

celularidad abundante que muestran características claras de malignidad, con anaplasia, necrosis, patrón de crecimiento infiltrante, pleomorfismo y actividad proliferativa elevada. A bajo aumento, a menudo se ven áreas alternantes con celularidad abundante y otras con celularidad más baja, que dan lugar al aspecto que se describe como «marmóreo». También es frecuente observar áreas perivasculares con aumento de la densidad celular.

Neurofibromatosis de tipo I

La NF1 es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el supresor tumoral neurofibromina, codificado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q). La neurofibromina es un regulador negativo de la oncoproteína Ras, muy potente (v. capítulo 5). La alteración de la función de neurofibromina y la hiperactividad de Ras parecen ser una característica primordial de los tumores asociados a las NF1. Como cabría esperar con un gen supresor tumoral, en los tumores que surgen en el contexto de una NF1, incluidos neurofibromas de los tres tipos principales, tumores malignos de la vaina de nervios periféricos, gliomas ópticos y otros tumores de la glía, ha mutado o se ha silenciado un único alelo normal de neurofibromina. Además, los pacientes con NF1 presentan discapacidades de aprendizaje, convulsiones, anomalías óseas, anomalías vasculares con estenosis arteriales, nódulos pigmentados en el iris (*nódulos de Lisch*) y lesiones pigmentadas en la piel (peca axilar y manchas café con leche) en grados variables.

Neuroma traumático

El neuroma traumático es una proliferación no neoplásica asociada a una lesión previa de un nervio periférico. Las lesiones que provocan la sección de axones activan un programa de regeneración (v. fig. 21-1) que se caracteriza por procesos de gemación y alargamiento del muñón axonal proximal. En caso de lesiones graves que dañan la vaina perineural, estos procesos nuevos pueden «perder» su objetivo, el extremo distal del nervio seccionado. Las prolongaciones axonales que se alargan sin una dirección correcta pueden inducir la proliferación reactiva de las células de Schwann y provocar la formación de un nódulo localizado y doloroso formado por una mezcla desordenada de axones, células de Schwann y tejido conjuntivo.

RESUMEN

Tumores de la vaina de nervios periféricos

- En la mayoría de los tumores de la vaina de nervios periféricos, las células neoplásicas muestran signos de diferenciación de células de Schwann.
- Los tumores de la vaina de nervios periféricos son una característica importante de los síndromes tumorales familiares NF1 y NF2.
- Los schwannomas y los neurofibromas son tumores benignos de la vaina nerviosa.
- Los schwannomas son tumores circunscritos y normalmente encapsulados que hacen protrusión en el nervio de origen. Son característicos de la NF2.
- Los neurofibromas se pueden manifestar como un nódulo subcutáneo esporádico, como una lesión grande y mal

definida en tejidos blandos o como un crecimiento dentro de un nervio. Los neurofibromas se asocian a NFI.

- Aproximadamente el 50% de los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos se presentan de *novo* en personas sin enfermedad, mientras que el resto se desarrollan por la transformación maligna de un neurofibroma asociado a una NFI preexistente.

BIBLIOGRAFÍA

- Amato AA, Barohn RJ: Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1060, 2009. [Revisión de las miopatías inflamatorias idiopáticas, centrada especialmente en las características clínicas y su tratamiento.]
- Briemberg HR: Peripheral nerve complications of medical disease. *Semin Neurol* 29:124, 2009. [Revisión de la forma en que algunas afecciones médicas, como la diabetes, las enfermedades del tejido conjuntivo, el cáncer y las infecciones, afectan a los nervios periféricos.]
- Dalakas MC: Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. *Curr Opin Pharmacol* 10:346, 2010. [Exposición sobre los conceptos actuales de la fisiopatología de las miopatías inflamatorias idiopáticas.]
- Finsterer J, Stollberger C: Primary myopathies and the heart. *Scand Cardiovasc J* 42:9, 2008. [Revisión de las miopatías hereditarias, centrada en la afectación cardíaca asociada.]
- Gorson KC: Vasculitic neuropathies: an update. *Neurologist* 13:12, 2007. [Revisión de calidad sobre la enfermedad del nervio periférico con vasculitis.]
- Greenberg SA: Inflammatory myopathies: disease mechanisms. *Curr Opin Neurol* 22:516, 2009. [Exposición sobre los conceptos actuales de la fisiopatología de las miopatías inflamatorias idiopáticas.]
- Habib AA, Brannagan TH III: Therapeutic strategies for diabetic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:92, 2010. [Revisión centrada especialmente en las características clínicas y el tratamiento de la neuropatía diabética.]
- Hewer E, Goebel HH: Myopathology of non-infectious inflammatory myopathies – the current status. *Pathol Res Pract* 204:609, 2008. [Revisión centrada en las características anatomopatológicas de las miopatías inflamatorias.]
- Klopstock T: Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol* 21:590, 2008. [Revisión centrada especialmente en los efectos de las estatinas y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos utilizados para la infección por VIH/sida.]
- Mahadeva B, Phillips LH, Juel VC: Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 28:212, 2008. [Revisión de la miastenia grave y del síndrome de Eaton-Lambert.]
- McClatchey AI: Neurofibromatosis. *Annu Rev Pathol* 2:191, 2007. [Revisión de las características que distinguen las neurofibromatosis de tipo 1, las neurofibromatosis de tipo 2 y las schwannomatosis, con atención especial a la genética.]
- Nelson SF, Crosbie RH, Miceli MC, et al: Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 22:532, 2009. [Revisión de calidad de los avances más recientes en la investigación de nuevos tratamientos.]
- North K: What's new in congenital myopathies? *Neuromuscul Disord* 18:433, 2008. [Revisión sobre nuevos avances en miopatías congénitas.]
- Obrosova IG: Diabetes and the peripheral nerve. *Biochim Biophys Acta* 1792:931, 2009. [Exposición detallada sobre la fisiopatología de la neuropatía diabética.]
- Silberman J, Lonial S: Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol* 26:55, 2008. [Revisión de las formas en que las enfermedades de los nervios periféricos se relacionan con los trastornos de las células plasmáticas y las quimioterapias utilizadas para su tratamiento.]
- van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies: update 2009. *J Clin Neuromuscul Dis* 10:97, 2009. [Revisión de las miopatías metabólicas.]

Página deliberadamente en blanco

Sistema nervioso central

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Patrones de lesión en el sistema nervioso 811	Malformaciones 822	Enfermedades neurodegenerativas 836
Edema, herniación e hidrocefalia 812	Lesiones cerebrales perinatales 824	Enfermedad de Alzheimer 837
Edema cerebral 812	Infecciones del sistema nervioso 824	Degeneración del lóbulo frontotemporal 838
Hidrocefalia 812	Infecciones epidurales y subdurales 824	Enfermedad de Parkinson 839
Herniación 813	Meningitis 825	Enfermedad de Huntington 840
Enfermedades cerebrovasculares 814	Infecciones parenquimatosas 826	Ataxias espinocerebelosas 841
Hipoxia, isquemia e infarto 814	Enfermedades por priones 831	Esclerosis lateral amiotrófica 841
Hemorragia intracraneal 817	Enfermedades primarias de la mielina 832	Tumores 842
Otras enfermedades vasculares 819	Esclerosis múltiple 832	Gliomas 842
Traumatismos del sistema nervioso central 820	Otras enfermedades desmielinizantes adquiridas 834	Tumores neuronales 844
Lesiones parenquimatosas traumáticas 820	Leucodistrofias 834	Neoplasias embrionarias (primitivas) 844
Lesiones vasculares traumáticas 821	Trastornos metabólicos y tóxicos adquiridos 835	Otros tumores parenquimatosos 845
Malformaciones congénitas y lesiones cerebrales perinatales 822	Enfermedades nutricionales 835	Meningiomas 846
	Trastornos metabólicos 835	Tumores metastásicos 846
	Trastornos tóxicos 836	Síndromes tumorales familiares 847

Los trastornos degenerativos, inflamatorios, infecciosos y neoplásicos del sistema nervioso central (SNC) son algunas de las enfermedades más graves que afectan a la humanidad. Su anatomía patológica muestra muchas características que reflejan las propiedades exclusivas del SNC. De hecho, el diagnóstico y el análisis de los trastornos del SNC requieren una elevada especialización que ha dado lugar a la creación de la neuropatología.

PATRONES DE LESIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

Las células del sistema nervioso responden a varias formas de lesión con cambios morfológicos diferenciados.

MORFOLOGÍA

Características de la lesión neuronal. En respuesta a la lesión se producen varios cambios en las neuronas y sus prolongaciones (axones y dendritas). Utilizando la tinción habitual con hematoxilina y eosina (H-E), la lesión neuronal aguda se hace evidente en las 12 h siguientes a un daño hipóxico-isquémico irreversible (fig. 22-1, A). Se observa una reducción del volumen del cuerpo celular, picnosis del núcleo, desaparición del nucléolo y pérdida de sustancia de Nissl, con eosinofilia intensa del citoplasma

(«neuronas rojas»). A menudo, el núcleo adopta la forma angulosa del cuerpo celular reducido de volumen. Los axones lesionados sufren tumefacción y se demuestra la alteración del transporte axonal. Las zonas tumefactas (**esféricas**) se pueden reconocer con tinciones de H-E (fig. 22-1, B) y se pueden resaltar con tinción de plata o inmunohistoquímica. La lesión axonal también provoca un aumento de tamaño y el redondeo del cuerpo celular, el desplazamiento del núcleo hacia la periferia, aumento de tamaño del nucléolo y dispersión periférica de la sustancia de Nissl (**chromatolisis central**) (fig. 22-1, C). Además, las lesiones agudas habitualmente provocan la rotura de la barrera hematoencefálica y grados variables de edema cerebral (descrito más adelante).

Muchas enfermedades neurodegenerativas se asocian a inclusiones intracelulares específicas (p. ej., cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson [EP] y ovillos en la enfermedad de Alzheimer [EA]), que también se describen más adelante. Algunos virus patógenos pueden formar inclusiones en las neuronas, igual que hacen en otras células del cuerpo. En algunas enfermedades neurodegenerativas, las prolongaciones neuronales también se vuelven engrosadas y tortuosas, y se denominan **axones distróficos**. Con la edad, las neuronas también acumulan lípidos complejos (**lipofuscina**) en su citoplasma y en los lisosomas.

Astrocitos en la lesión y la reparación. Los astrocitos son las células responsables más importantes de la reparación y formación

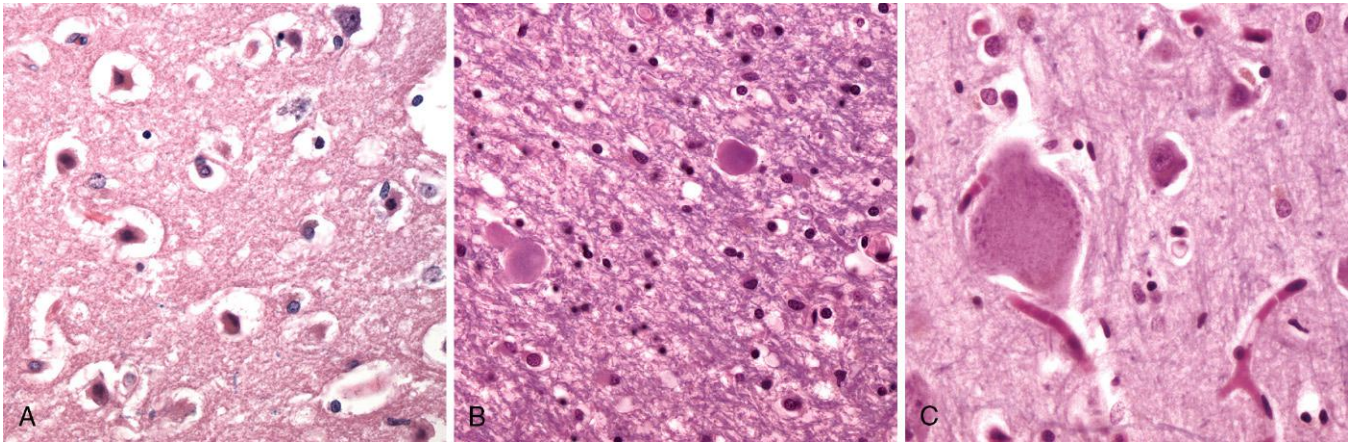


Figura 22-1 Patrones de lesión neuronal. **A.** Lesión aguda hipóxico-isquémica en la corteza cerebral, donde los cuerpos celulares aislados han perdido volumen, igual que los núcleos. También se tiñen intensamente con eosina («neuronas rojas»). **B.** Los esferoides axonales son visibles a modo de tumefacciones bulbosas en los puntos de rotura o alteración del transporte axonal. **C.** En caso de lesión axonal, puede verse tumefacción del cuerpo celular y dispersión periférica de la sustancia de Nissl, lo que se denomina cromatólisis.

de cicatrices en el cerebro, un proceso denominado **gliosis**. En respuesta a la lesión, los astrocitos sufren tanto hipertrofia como hiperplasia. El núcleo aumenta de tamaño y aparece vesiculoso, y el nucléolo se vuelve prominente. El citoplasma, previamente escaso, se expande y adopta un tono rosa brillante, y de la célula se extienden múltiples prolongaciones sólidas que emiten ramificaciones (**astrocito gemistocítico**). A diferencia de lo que sucede en otras zonas del cuerpo, los fibroblastos participan en la cicatrización después de una lesión cerebral hasta cierto límite, excepto en situaciones específicas (traumatismo cerebral penetrante o alrededor de los abscesos). En la gliosis, a largo plazo, el citoplasma de los astrocitos reactivos disminuye de tamaño y el entrecruzamiento de sus prolongaciones celulares se hace más denso (**astrocitos fibrilares**). Las **fibras de Rosenthal** son agregados alargados y gruesos de proteínas con eosinofilia brillante que se encuentran en las prolongaciones de los astrocitos en la gliosis crónica y en algunos gliomas de bajo grado.

Cambios en otros tipos de células. Los **oligodendrocitos**, que producen mielina, muestran un espectro limitado de cambios morfológicos específicos en respuesta a varias lesiones. En la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se pueden ver inclusiones víricas en los oligodendrocitos, con un núcleo aumentado de tamaño y de aspecto homogéneo y pulverulento.

Las **células de la microglia** son células procedentes de la médula ósea que funcionan como fagocitos residentes en el SNC. Cuando se activan por una lesión, una infección o un traumatismo en los tejidos, proliferan y se vuelven histológicamente más prominentes, adoptando el aspecto de macrófagos activados en áreas de desmielinización, infarto en organización o hemorragia. En otros casos, como en la neurosífilis u otras infecciones, desarrollan núcleos alargados (**bastones**). Los agregados de las células alargadas de la microglia en los lugares de la lesión tisular se denominan **nódulos de la microglia**. Es posible identificar colecciones similares que confluyen alrededor de las neuronas lesionadas para fagocitarlas (**neuronofagia**).

Las **células endimarias** revisten el sistema ventricular y el conducto central de la médula espinal. Algunos patógenos, en particular los citomegalovirus (CMV), pueden producir una lesión extensa en el epéndimo, con inclusiones víricas típicas. El **plexo coroideo** es una continuación del epéndimo y su cobertura epitelial especializada es responsable de la secreción del líquido cefalorraquídeo (LCR).

EDEMA, HERNIACIÓN E HIDROCEFALIA

El cerebro y la médula espinal se localizan dentro de un cráneo y de un conducto raquídeo, que protectores y rígidos, de los que salen los nervios y los vasos sanguíneos atravesando unos agujeros específicos. La ventaja de que el delicado SNC se aloje en un entorno tan protector es evidente, pero una organización de este tipo deja poco margen para la expansión del parénquima cerebral en caso de enfermedades. Los trastornos que pueden causar aumentos peligrosos del volumen del cerebro dentro del espacio fijo del cráneo comprenden el edema cerebral generalizado, la hidrocefalia y las lesiones de tipo masa, como los tumores.

Edema cerebral

El edema cerebral es la acumulación de exceso de líquido dentro del parénquima cerebral. Hay dos tipos que, a menudo, se presentan juntos, en particular después de una lesión generalizada.

- El **edema vasógeno** se produce cuando se altera la integridad de la barrera hematoencefálica normal, lo que permite que el líquido se desplace desde el compartimento vascular a los espacios extracelulares del cerebro. El edema vasógeno puede ser localizado (p. ej., aumento de la permeabilidad vascular por inflamación o tumores) o generalizado.
- El **edema citotóxico** consiste en el aumento del líquido intracelular como consecuencia de la lesión de la membrana que cubre las neuronas y las células de la glía, como podría suceder después de una lesión hipóxico-isquémica generalizada o después de la exposición a algunas toxinas.

El cerebro edematoso es más blando de lo normal y, a menudo, parece «llenar hasta rebosar» la bóveda craneal. En el edema generalizado, las circunvoluciones se ven aplanadas, los surcos interpuestos están estrechados y las cavidades ventriculares aparecen comprimidas (fig. 22-2).

Hidrocefalia

Después de ser producido por el plexo coroideo dentro de los ventrículos, el LCR circula por el sistema ventricular y fluye a través de los agujeros de Luschka y Magendie hacia el espacio

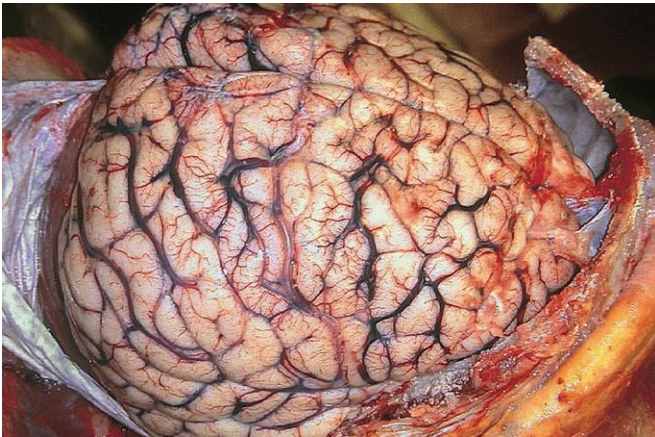


Figura 22-2 Edema cerebral. Las superficies de las circunvoluciones están aplanadas como consecuencia de la compresión del cerebro en expansión por la duramadre y la superficie interior del cráneo. Estos cambios se asocian a un peligroso aumento de la presión intracraneal.

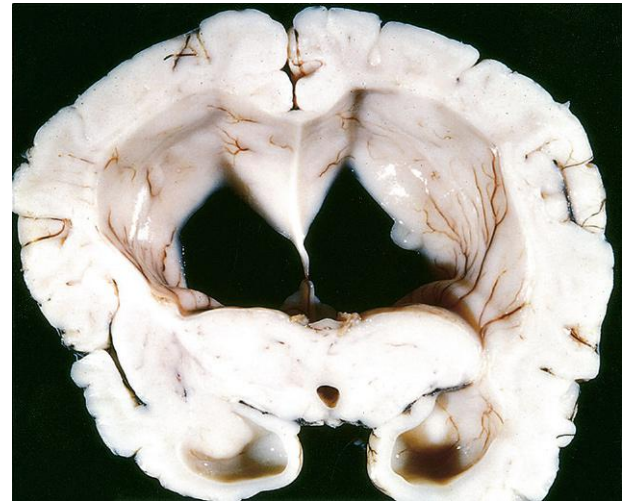


Figura 22-3 Hidrocefalia. Se aprecian los ventrículos laterales dilatados en un corte frontal a través de la zona media del tálamo.

subaracnoideo, donde es absorbido por las granulaciones aracnoideas. El equilibrio entre la velocidad de producción y de reabsorción regula el volumen del LCR.

La *hidrocefalia* consiste en la acumulación de LCR excesivo dentro del sistema ventricular. Este trastorno es consecuencia, principalmente, de anomalías en el flujo o en la reabsorción. La producción excesiva de LCR, que suele verse en tumores del plexo coroideo, causa hidrocefalia solo en raras ocasiones. Si existe un obstáculo localizado al flujo del LCR dentro del sistema ventricular, solo una parte de los ventrículos aumentará de tamaño. Este patrón se denomina *hidrocefalia no comunicante* y se debe con mayor frecuencia a masas que obstruyen el agujero de Monro o que comprimen el acueducto cerebral. En la *hidrocefalia comunicante*, todo el sistema ventricular está aumentado de tamaño y suele deberse a una reducción de la reabsorción del LCR.

Si se desarrolla hidrocefalia en la primera infancia, antes del cierre de las suturas craneales, la cabeza aumentará de tamaño. Cuando las suturas se fusionan, la hidrocefalia provoca la expansión de los ventrículos y el aumento de la presión intracraneal, pero sin modificar el perímetro craneal (fig. 22-3). Al contrario de lo que sucede en esos estados en los que el aumento del volumen del LCR es el proceso principal, el incremento compensador del volumen de LCR también puede producirse después de la pérdida del parénquima cerebral (*hidrocefalia ex vacuo*), como después de un infarto o en caso de enfermedades degenerativas.

Herniación

La presión intracraneal aumenta cuando el volumen de tejido y de líquido que hay dentro del cráneo aumenta más allá del límite que permite la compresión de las venas y el desplazamiento del LCR. La bóveda craneal se subdivide por unos pliegues rígidos de la duramadre (hoz y tienda) y una expansión focal del cerebro lo desplazará en relación con esas particiones. Si la expansión es suficientemente grande, se produce una herniación que, a menudo, provoca un «pellizco» y el compromiso vascular del tejido comprimido, por lo que se producirá un infarto, así como más tumefacción y herniación. Hay tres tipos principales de herniación (fig. 22-4).

- La herniación *por debajo de la hoz (cíngulo)* tiene lugar cuando la expansión es unilateral o asimétrica de un hemisferio cerebral desplaza a la circunvolución del cíngulo bajo el borde de la hoz. Se puede asociar a compresión de la arteria cerebral anterior.
- La herniación *transtentorial (uncinado)* se produce cuando la cara medial del lóbulo temporal es comprimido frente al borde libre de la tienda. Cuando se desplaza el lóbulo temporal, se compromete el par craneal III, con lo que aparecen

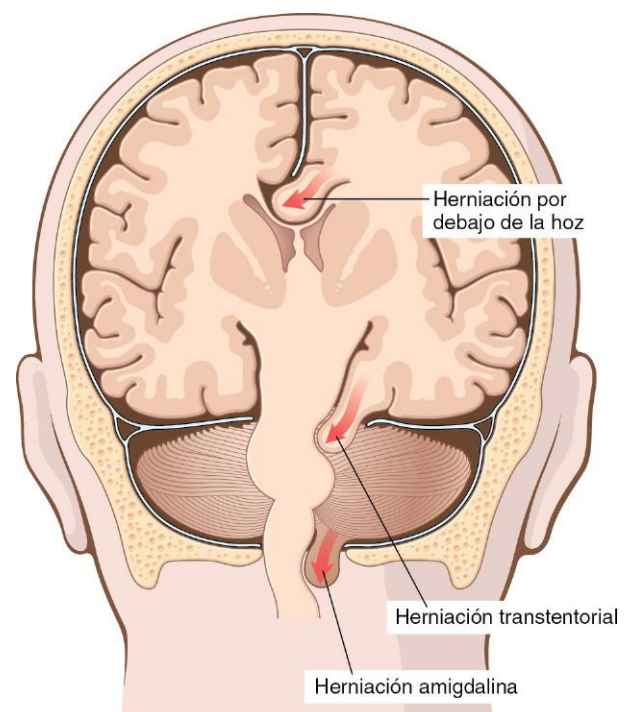


Figura 22-4 Síndromes con herniación. El desplazamiento del parénquima cerebral a través de las barreras fijas puede producirse por debajo de la hoz, o ser transtentorial o amigdalino (en el agujero magno).

dilatación pupilar y alteración de los movimientos oculares en el lado de la lesión («midriasis»). También se puede comprimir la arteria cerebral posterior y provocar una lesión isquémica del tejido irrigado por ese vaso, incluida la corteza visual primaria. Si la cantidad de lóbulo temporal desplazado es suficientemente grande, la presión sobre el mesencéfalo puede comprimir el pedículo cerebral contralateral contra la tienda y dar lugar a hemiparesia homolateral en el lado de la herniación (lo que se conoce como signo de localización falsa). La compresión del pedículo crea una deformación denominada muesca de Kernohan. A menudo, la progresión de la herniación transtentorial se acompaña de hemorragias lineales o flamígeras en el mesencéfalo y la protuberancia, llamadas *hemorragias de Duret* (fig. 22-5). Esas lesiones se suelen producir en la línea media y en las regiones paramedianas, y parecen ser consecuencia del desgarramiento de las venas y arterias penetrantes que irrigan la parte superior del tronco del encéfalo.

- La herniación *tonsilar* consiste en el desplazamiento de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno. Este tipo de herniación es potencialmente mortal, ya que provoca la compresión del tronco del encéfalo y compromete los centros vitales respiratorios y cardíacos en el bulbo raquídeo.

RESUMEN

Edema, herniación e hidrocefalia

- El edema cerebral es la acumulación de líquido en exceso dentro del parénquima cerebral. La hidrocefalia se define como el incremento del volumen del LCR en todo o en parte del sistema ventricular.
- Los aumentos del volumen cerebral (como consecuencia del aumento de volumen del LCR, edema, hemorragia o tumor) hacen aumentar la presión dentro de la capacidad fija del cráneo.
- Los incrementos de la presión pueden dañar el cerebro, disminuyendo así la perfusión o desplazando el tejido a través de las particiones de la duramadre dentro del cráneo o a través de sus aperturas (herniaciones).

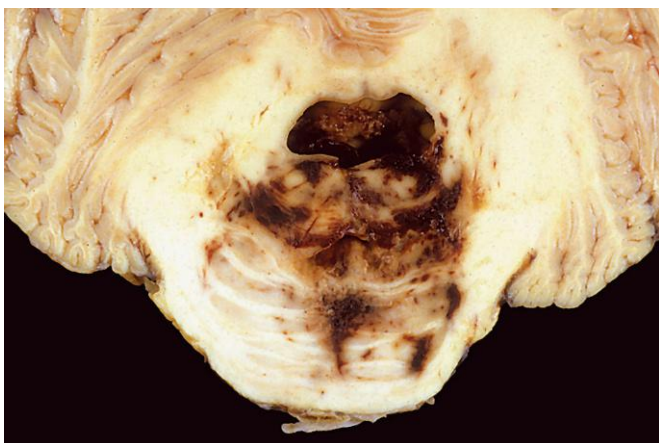


Figura 22-5 Hemorragia de Duret. A medida que el efecto de masa desplaza el cerebro hacia abajo, se producen daños en los vasos que entran en la protuberancia siguiendo la línea media, lo que provoca una hemorragia.

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Las enfermedades cerebrovasculares —una categoría amplia de trastornos cerebrales causados por procesos patológicos que afectan a los vasos sanguíneos— constituyen una causa mayor de muerte en los países desarrollados y son la más prevalente de morbilidad neurológica. Los tres mecanismos patógenos principales son: 1) la oclusión trombótica; 2) la oclusión embólica, y 3) la rotura vascular. El *accidente cerebrovascular* es la denominación clínica que se aplica a todas esas afecciones cuando los síntomas comienzan de forma aguda. La trombosis y la embolia tienen consecuencias similares en el cerebro: pérdida de oxígeno y sustratos metabólicos, que provocan un infarto o lesión isquémica en las regiones irrigadas por el vaso afectado. Globalmente, se produce una lesión similar cuando la pérdida de perfusión es completa, hay hipoxemia grave (p. ej., en el shock hipovolémico) o una hipoglucemia intensa. La hemorragia acompaña a la rotura de los vasos y provoca daño tisular directo, además de una lesión isquémica secundaria. Las lesiones vasculares traumáticas se describen por separado en el contexto de los traumatismos.

Hipoxia, isquemia e infarto

El cerebro es un tejido altamente dependiente del oxígeno para subsistir y que requiere un aporte continuado de glucosa y oxígeno desde la sangre. Aunque no representa más del 2% del peso corporal, recibe el 15% del gasto cardíaco en reposo y es responsable del 20% del consumo total de oxígeno del cuerpo. Normalmente, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene estable en un intervalo amplio de presiones arteriales y de presiones intracraneales, debido a la autorregulación de la resistencia vascular. El cerebro se puede ver privado de oxígeno por dos mecanismos generales:

- *Hipoxia funcional*, causada por una presión parcial de oxígeno baja (p. ej., en grandes altitudes), deterioro de la capacidad de transporte de oxígeno (p. ej., anemia intensa o intoxicación por monóxido de carbono) o inhibición del consumo de oxígeno por los tejidos (p. ej., envenenamiento por cianuro)
- La *isquemia*, tanto *temporal* como *permanente*, se debe a la hipoperfusión tisular, que puede deberse a hipotensión y/o a obstrucción vascular

Isquemia cerebral global

La lesión isquémica-hipóxica diseminada se puede presentar en el contexto de una hipotensión sistémica grave, normalmente cuando la presión sistólica desciende a menos de 50 mmHg, como sucede en la parada cardíaca, el shock o la hipotensión intensa. La evolución clínica varía con la intensidad y la duración de la agresión. Cuando es leve, se puede producir solo un estado confusional postisquémico temporal con posible recuperación completa. Las neuronas son más sensibles a la lesión hipóxica que las células de la glía, y las más sensibles son las células piramidales del hipocampo y del neocórtex, y las células de Purkinje del cerebelo. En algunos sujetos, una agresión isquémica global, aunque sea leve o temporal, puede provocar daños en esas zonas vulnerables. Cuando la isquemia cerebral global es intensa, se produce la muerte neuronal diseminada, con independencia de la vulnerabilidad regional. Los pacientes que sobreviven a menudo quedan con deterioros neurológicos importantes y en un estado vegetativo persistente. Otros cumplen los criterios clínicos de lo que se conoce como muerte cerebral, con signos de lesión cortical difusa (electroencefalograma isoelectrónico, o «plano») y daños en el tronco del encéfalo, incluso con ausencia de reflejos y estímulo res-

piratorio. Cuando se mantiene con respiración mecánica a los pacientes que sufren esta forma de lesión irreversible, el cerebro sufre gradualmente una autólisis hasta llegar al denominado «cerebro del respirador».

MORFOLOGÍA

En el contexto de la isquemia global, el cerebro está tumefacto, con circunvoluciones amplias y surcos estrechados. La superficie de corte muestra una delimitación insuficiente entre las sustancias gris y blanca. Los cambios histopatológicos que acompañan a una lesión isquémica irreversible (infarto) se agrupan en tres categorías. Los **cambios iniciales**, que se producen entre 12 y 24 h después de la agresión, consisten en cambios agudos en las células neuronales (neuronas rojas) (v. fig. 22-1, A) caracterizados, inicialmente, por microvacuolización, a la que siguen eosinofilia citoplasmática y, más tarde, piconosis y cariorrhexis en los núcleos. Algo más tarde se producen cambios similares en los astrocitos y la oligodendroglia. Después, comienza la reacción al daño tisular con infiltrado neutrófilo (fig. 22-6, A). Los **cambios subagudos**, que se producen entre 24 h y 2 semanas después, consisten en necrosis del tejido, entrada de macrófagos, proliferación vascular y gliosis reactiva (fig. 22-6, B). La **reparación**, que se ve después de 2 semanas, se caracteriza por la eliminación de todo el tejido necrótico, la pérdida de la estructura organizada del SNC y gliosis (fig. 22-6, C). Habitualmente, la distribución de la pérdida

neuronal y la gliosis en el neocórtex es irregular, con conservación de algunas capas y destrucción de otras —un patrón denominado necrosisseudolaminar—.

Los **infartos de la zona límite (o de la zona marginal)** son áreas de infarto en forma de cuña que se producen en regiones del cerebro y la médula espinal que se encuentran en las porciones más distales de los territorios arteriales. Normalmente, se ven después de episodios de hipotensión. En los hemisferios cerebrales, la zona límite de mayor riesgo está situada entre los territorios de las arterias cerebrales anterior y media. El daño de esta región produce una banda de necrosis sobre la convexidad cerebral, a unos centímetros en dirección lateral de la cisura interhemisférica.

Isquemia cerebral focal

La oclusión de una arteria cerebral provoca primero isquemia focal y después un infarto en el territorio del vaso comprometido. El tamaño, la localización y la forma del infarto, y la extensión del daño tisular que se produzca pueden ser modificados en función del flujo sanguíneo colateral. En concreto, el flujo sanguíneo colateral que se produce a través del polígono de Willis o de las anastomosis corticolectomeníngicas puede limitar el daño en algunas regiones. Por el contrario, el que se dirige hacia estructuras como el tálamo, los ganglios de la base y la sustancia blanca profunda, que son irrigados por vasos penetrantes profundos, es escaso o nulo.

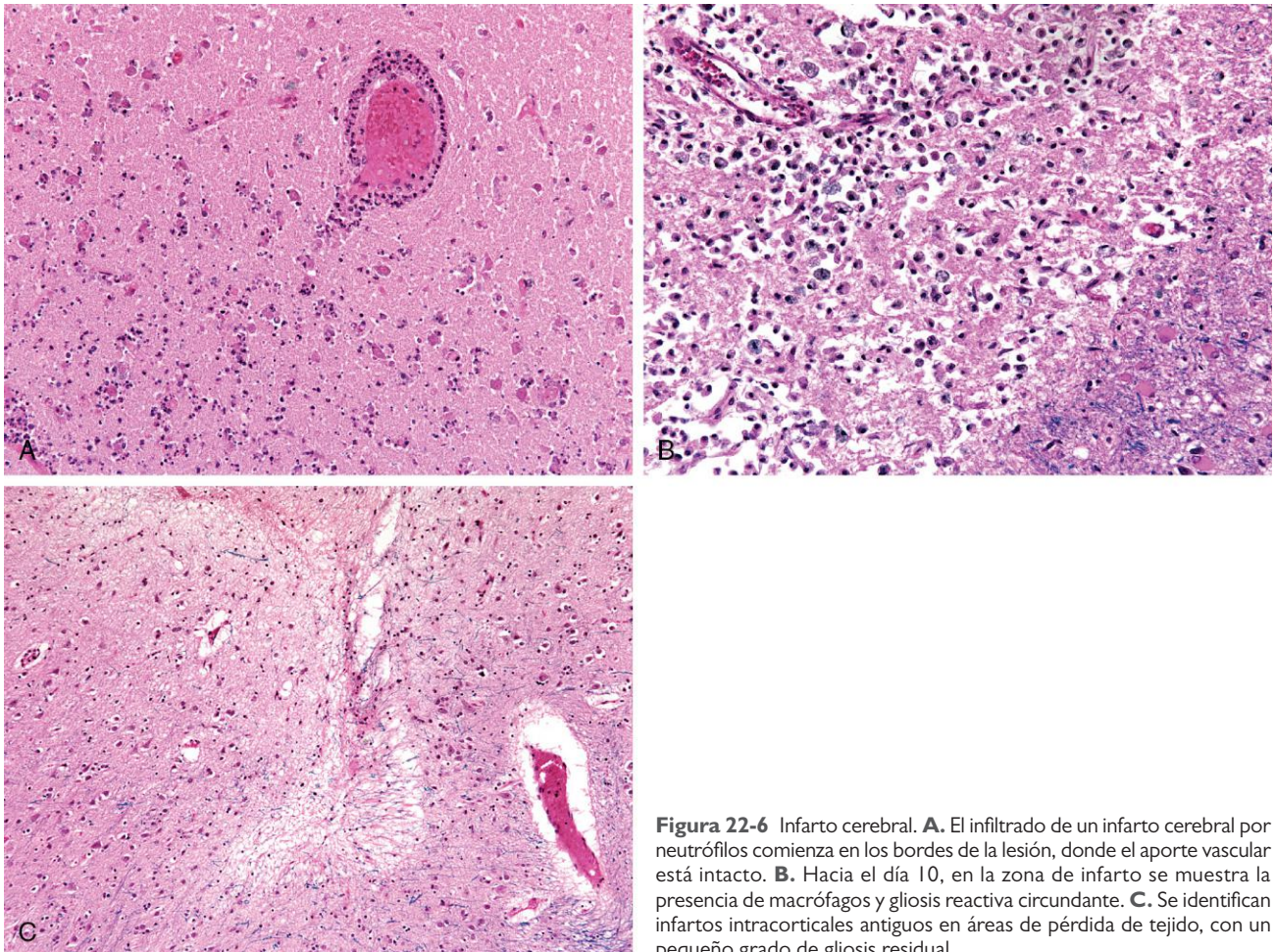


Figura 22-6 Infarto cerebral. **A.** El infiltrado de un infarto cerebral por neutrófilos comienza en los bordes de la lesión, donde el aporte vascular está intacto. **B.** Hacia el día 10, en la zona de infarto se muestra la presencia de macrófagos y gliosis reactiva circundante. **C.** Se identifican infartos intracorticales antiguos en áreas de pérdida de tejido, con un pequeño grado de gliosis residual.

Los infartos *embólicos* son más frecuentes que los infartos debidos a *trombosis*. Los trombos murales cardíacos son una fuente frecuente de embolias. La disfunción miocárdica, la valvulopatía y la fibrilación auricular son factores predisponentes importantes. Las tromboembolias también aparecen en las arterias, con mayor frecuencia a partir de placas ateromatosas dentro de las arterias carótidas o el cayado aórtico. Otros émbolos de origen venoso cruzan hacia la circulación arterial a través de comunicaciones intracardíacas y se alojan en el cerebro (embolia paradójica; v. capítulo 3). Entre ellos se encuentran las tromboembolias procedentes de las venas profundas de las piernas y de émbolos grasos, normalmente después de un traumatismo óseo. Los infartos embólicos afectan con mayor frecuencia el territorio de la arteria cerebral media, una prolongación directa de la arteria carótida interna. Los émbolos tienden a alojarse en los lugares donde los vasos se ramifican o en zonas de estenosis, habitualmente causadas por *ateroesclerosis*.

Las oclusiones trombóticas que causan infartos cerebrales suelen superponerse a placas ateroscleróticas. Las localizaciones más frecuentes son la bifurcación carotídea, el origen de la arteria cerebral media y ambos extremos de la arteria basilar. Esas oclusiones se pueden acompañar por la extensión anterógrada, por la fragmentación del trombo y por embolización distal.

Los infartos se pueden dividir en dos grupos amplios, basados en su aspecto macroscópico y radiológico correspondiente (fig. 22-7). Los *infartos no hemorrágicos* son consecuencia de oclusiones vasculares agudas y pueden ser tratados con trombolíticos, especialmente si se identifican poco después de su presentación. Este abordaje está contraindicado en los *infartos hemorrágicos*, que son secundarios a la reperfusión del tejido isquémico, ya sea mediante colaterales o después de la disolución de los émbolos y, a menudo, producen múltiples hemorragias petequiales, en ocasiones confluentes (fig. 22-7, A y B).

MORFOLOGÍA

El aspecto macroscópico de un **infarto no hemorrágico** evoluciona en el tiempo. Durante las primeras 6 h no se modifica el aspecto del tejido, pero a las 48 h se vuelve pálido, blando y tumefacto. Entre los días 2 y 10 el cerebro aparece gelatinoso y friable, y los límites entre el tejido normal y el anómalo se vuelven más claros a medida que se resuelve el edema en el tejido viable adyacente. Entre el día 10 y la semana 3 el tejido se licúa y, finalmente, deja una cavidad llena de líquido revestida por un tejido gris oscuro que se expande gradualmente a medida que el tejido muerto es reabsorbido (fig. 22-7, C).

Microscópicamente, la reacción tisular sigue una secuencia característica. **Después de las primeras 12 h** predominan el cambio isquémico neuronal (neuronas rojas) (v. fig. 22-1, A) y el edema citotóxico y vasógeno. Las células endoteliales y gliales, principalmente los astrocitos, y las fibras tumefactas y mielínicas comienzan a desintegrarse. **A las 48 h** se aprecia cierta migración de neutrófilos, seguida de células fagocíticas mononucleares durante las **2-3 semanas** siguientes. Los macrófagos que contienen mielina o productos de degradación de los eritrocitos pueden persistir en la lesión durante meses o años. A medida que avanzan la fagocitosis y la licuefacción, los astrocitos de los bordes de la lesión aumentan de tamaño progresivamente, se dividen y desarrollan una red prominente de extensiones citoplasmáticas.

Después de varios meses, se reduce el aumento de tamaño tan llamativo del núcleo y del citoplasma de los astrocitos. Las prolongaciones de los astrocitos forman en la

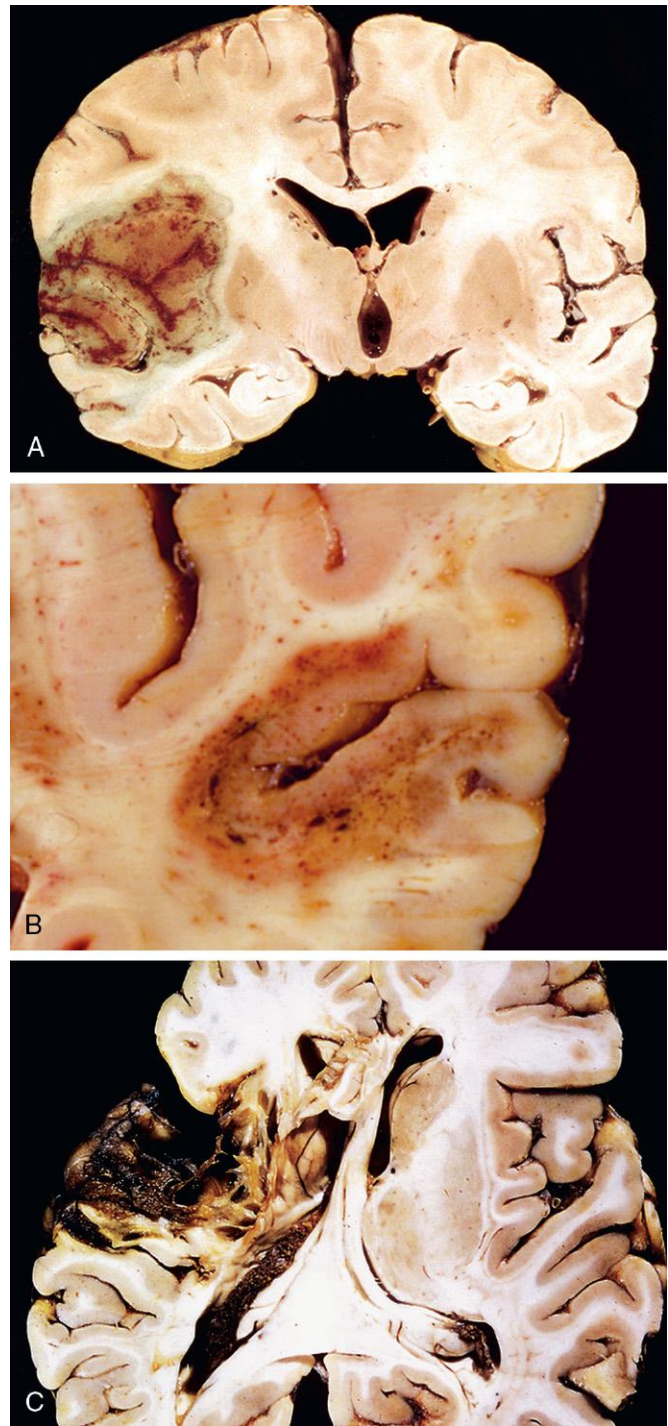


Figura 22-7 Infarto cerebral. **A.** Corte del cerebro que muestra una región hemorrágica focalmente grande y con cambio de coloración en el territorio de la arteria cerebral media izquierda (infarto hemorrágico, o rojo). **B.** Se aprecia un infarto con hemorragias puntiformes, compatible con una lesión de isquemia y reperfusión, en el lóbulo temporal. **C.** Un infarto quístico antiguo muestra la destrucción de la corteza y la gliosis circundante.

pared de la cavidad una especie de fieltro denso de fibras de la glía mezcladas con capilares nuevos y algunas fibras perivasculares de tejido conjuntivo. En la corteza cerebral, la cavidad está separada de las meninges y del espacio subaracnoideo por una capa de tejido glial derivada de la capa molecular de

la corteza. La pía y la aracnoides no están afectadas y no contribuyen al proceso de cicatrización.

El cuadro microscópico y la evolución del **infarto hemorrágico** son paralelos a los de un infarto isquémico, con la adición de la extravasación sanguínea y la reabsorción. En las personas con coagulopatías, los infartos hemorrágicos se pueden asociar a hematomas intracerebrales extensos.

Hemorragia intracraneal

Las hemorragias que se producen dentro del cerebro se asocian a: 1) hipertensión y otras enfermedades que provocan daños en la pared vascular; 2) lesiones estructurales, como malformaciones arteriovenosas (MAV) y cavernosas, y 3) tumores. Las hemorragias subaracnoideas se deben, con mayor frecuencia, a la rotura de aneurismas, pero también se producen en otras malformaciones vasculares. Las hemorragias subdurales o epidurales suelen asociarse a traumatismos.

Hemorragia parenquimatosa cerebral primaria

Las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas (no traumáticas) son más frecuentes en la edad media adulta o más tarde, con una incidencia máxima en torno a los 60 años de edad. La mayor parte de ellas se deben a la rotura de un vaso intraparenquimatoso pequeño. La hipertensión es la causa subyacente principal y la hemorragia cerebral es responsable del 15% de las muertes de personas que presentan hipertensión crónica. La hemorragia intracerebral puede ser clínicamente devastadora cuando afecta a grandes zonas del cerebro o se extiende al sistema ventricular. También puede afectar a regiones pequeñas y entonces es clínicamente silente. Las hemorragias intraparenquimatosas hipertensivas habitualmente se producen en los ganglios de la base, el tálamo, la protuberancia y el cerebelo (fig. 22-8), y las manifestaciones clínicas vendrán determinadas por la localización y el tamaño de la hemorragia. Si la persona sobrevive al episodio agudo, el hematoma se irá resolviendo gradualmente, en ocasiones con una mejoría clínica considerable.



Figura 22-8 Hemorragia cerebral. Hemorragia hipertensiva masiva que se rompe hacia un ventrículo lateral.

las paredes del vaso y aumenta el riesgo de hemorragias, cuya distribución difiere de las causadas por la hipertensión. En concreto, las hemorragias asociadas a la AAC a menudo tienen lugar en los lóbulos de la corteza cerebral (*hemorragias lobulares*).

Hemorragia subaracnoidea y aneurismas saculares

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea no traumática clínicamente significativa es la rotura de un *aneurisma sacular* (*en fresa*). La hemorragia en el espacio subaracnoideo también puede ser consecuencia de una malformación vascular, un traumatismo (normalmente asociado a otros signos de la lesión), la rotura de una hemorragia intracerebral en el sistema ventricular, alteraciones hematológicas y tumores.

La rotura puede producirse en cualquier momento, pero aproximadamente en un tercio de los casos se asocia a incrementos agudos de la presión intracraneal, como al hacer presión al defecar o durante un orgasmo. Bajo la fuerza de la presión arterial, la sangre se ve obligada a entrar en el espacio subaracnoideo y el paciente sufre una cefalea atroz súbita (que clásicamente se describe como «la peor que haya tenido jamás») y pierde la conciencia con rapidez. Entre el 25 y el 50% de las personas afectadas fallecen por la primera hemorragia y, en los supervivientes, son frecuentes las hemorragias de repetición. No resulta sorprendente que el pronóstico empeore con cada episodio de hemorragia sucesivo.

Aproximadamente el 90% de los aneurismas saculares se producen en la circulación anterior cerca de los puntos de ramificación de las arterias mayores (fig. 22-9). Existen aneurismas múltiples en el 20-30% de los casos. Aunque en ocasiones se dice que son *congénitos*, no se presentan en el momento del nacimiento sino a lo largo del tiempo, porque aparecen defectos subyacentes en la capa media de los vasos. El riesgo de aneurismas aumenta en los pacientes que tienen nefropatía poliquística autosómica dominante (v. capítulo 13), así como en los que tienen trastornos genéticos de las proteínas de la matriz extracelular. En conjunto, aproximadamente el 1,3% de

MORFOLOGÍA

Las hemorragias agudas se caracterizan por sangre extravasada, que comprime el parénquima adyacente. Con el tiempo, se convierten en una cavidad que tiene un borde marrón descolorido. En el examen microscópico, las lesiones iniciales corresponden a sangre coagulada rodeada por tejido cerebral que muestra cambios neuronales y gliales por la anoxia, y edema. Finalmente, el edema se resuelve, aparecen macrófagos cargados de pigmento y lípidos, y la proliferación de los astrocitos reactivos se hace visible en la periferia de la lesión. Los procesos celulares que tienen lugar a continuación siguen la misma evolución temporal que la observada después de un infarto cerebral.

Angiopatía amiloide cerebral

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una enfermedad en la que los péptidos amiloides, habitualmente los mismos que se encuentran en la EA (descrita más adelante), se depositan en las paredes de los vasos meníngeos y corticales de calibre medio y pequeño. El amiloide confiere un aspecto rígido a modo de tubería y se tiñe con rojo Congo. El depósito de amiloide debilita

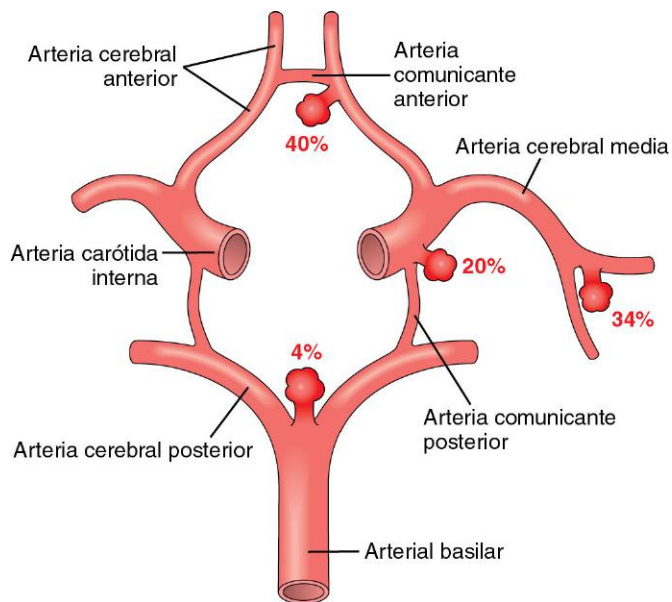


Figura 22-9 Localizaciones más frecuentes de los aneurismas saculares.

los aneurismas sangran cada año y la probabilidad de rotura aumenta de forma no lineal con el tamaño. Por ejemplo, los aneurismas mayores de 1 cm de diámetro tienen un riesgo de hemorragia al año del 50%. En el período inicial, después de una hemorragia subaracnoidea, existe un riesgo adicional de lesión isquémica por el vasoespasmio de otros vasos. La curación y la consecuente fibrosis y cicatrización de las meninges obstruyen, en ocasiones, el flujo del LCR o alteran su reabsorción, con lo que provocan hidrocefalia.

solamente por íntima hialinizada engrosada. La adventicia que cubre el saco es continuación de la que reviste la arteria de origen. La rotura suele producirse en el vértice del saco, y la sangre es liberada en el espacio subaracnoideo y/o en la sustancia cerebral.

Además de los aneurismas saculares, en el interior del cráneo se presentan aneurismas ateroscleróticos, micóticos, traumáticos y desecantes. Los tres últimos tipos (y los aneurismas saculares) son más frecuentes en la circulación anterior, mientras que los ateroscleróticos son fusiformes y afectan con mayor frecuencia a la arteria basilar. Los aneurismas no saculares normalmente se manifiestan con un infarto cerebral debido a oclusión vascular en lugar de hemorragia subaracnoidea.

Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares del cerebro se clasifican en cuatro tipos principales según la naturaleza de los vasos anómalos: *malformaciones arteriovenosas* (MAV), *malformaciones cavernosas*, *telangiectasias capilares* y *angiomas venosos*. Las MAV, las más frecuentes entre ellas, afectan a los hombres con una frecuencia hasta dos veces mayor que en las mujeres y se manifiestan más habitualmente entre los 10 y los 30 años de edad con convulsiones, hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea. Las MAV grandes que se producen en el período neonatal pueden provocar insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto por la derivación de la sangre desde las arterias a las venas. El riesgo de hemorragia hace que las MAV sean el tipo más peligroso de malformación vascular. Pueden verse MAV múltiples en el contexto de una telangiectasia hemorrágica hereditaria, una afección autosómica dominante asociada a menudo a mutaciones que afectan a la vía del factor transformador del crecimiento β (TGF- β).

MORFOLOGÍA

Antes de la rotura, el aneurisma sacular es una excrecencia de paredes finas de una arteria (fig. 22-10). Tras pasar el cuello del aneurisma, la pared muscular y la lámina elástica de la íntima han desaparecido y el saco aneurismático está revestido

MORFOLOGÍA

La **MAV** puede afectar a los vasos subaracnoideos que se introducen hacia el parénquima cerebral o localizarse exclusivamente dentro del cerebro. En el examen macroscópico, se

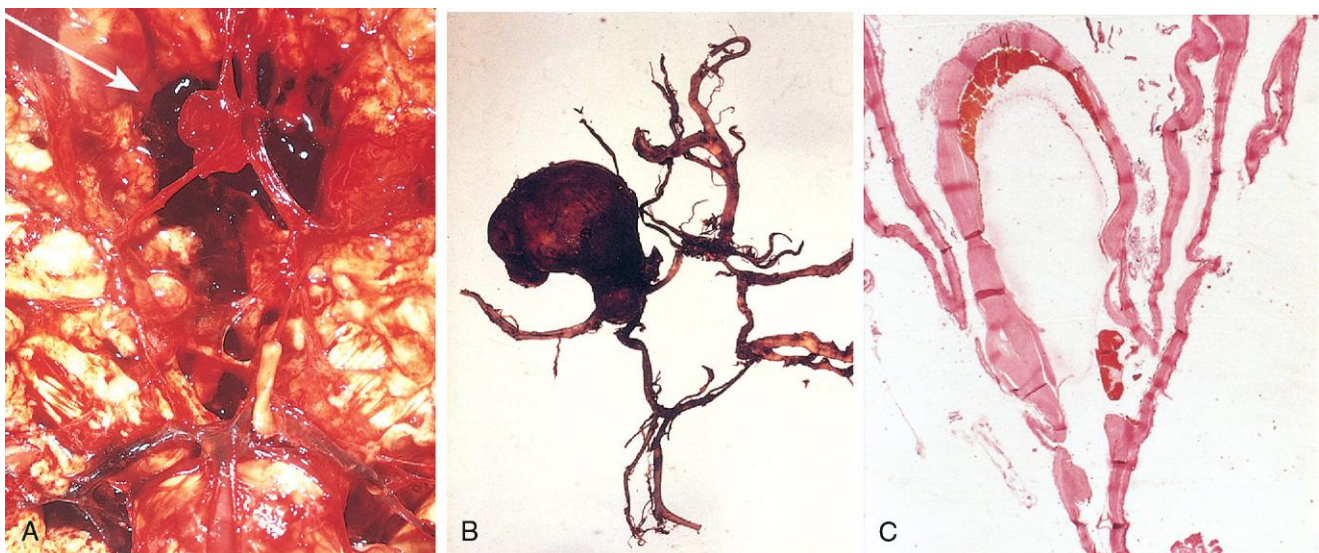


Figura 22-10 Aneurismas saculares. **A.** Imagen de la base del cerebro, disecada para mostrar el polígono de Willis con un aneurisma de la arteria cerebral anterior (flecha). **B.** Polígono de Willis disecado para mostrar un aneurisma grande. **C.** Corte a través de un aneurisma sacular que muestra la pared fibrosa hialinizada del vaso. Tinción con hematoxilina-eosina.

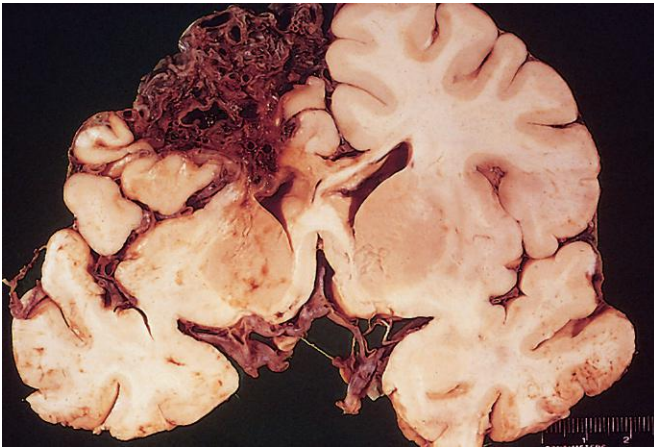


Figura 22-11 Malformación arteriovenosa.

parecen a una red de canales vasculares con forma de gusanos que dan lugar a un ovillo (fig. 22-11). El examen microscópico muestra los vasos sanguíneos aumentados de tamaño separados por tejido de la glía, a menudo con signos de una hemorragia previa. Algunos vasos pueden reconocerse como arterias con la lámina elástica interna duplicada y fragmentada, mientras que otros muestran un intenso engrosamiento o la sustitución parcial de la media por tejido conjuntivo hialinizado.

Las **malformaciones cavernosas** consisten en canales vasculares distendidos y organizados laxamente, con paredes finas llenas de colágeno sin tejido nervioso interpuesto. Se presentan con mayor frecuencia en el cerebelo, la protuberancia y las regiones subcorticales, y tienen un flujo sanguíneo bajo sin derivaciones arteriovenosas significativas. Es frecuente que los vasos anómalos estén rodeados por focos de hemorragia, infartos y calcificaciones antiguas.

Las **telangiectasias capilares** son focos microscópicos de canales vasculares dilatados de paredes finas separados por un parénquima cerebral relativamente normal y se presentan con mayor frecuencia en la protuberancia. Los **angiomas venosos** (varices) consisten en agregados de canales venosos ectásicos. Es improbable que estos dos últimos tipos de malformación vascular sangren o provoquen síntomas y en la mayoría de los casos se trata de hallazgos casuales.

Otras enfermedades vasculares

Enfermedad cerebrovascular hipertensiva

La hipertensión causa *arteriolesclerosis hialina* de las arterias y arteriolas penetrantes profundas que irrigan los ganglios de la base, la sustancia blanca hemisférica y el tronco del encéfalo. Las paredes arteriolas afectadas están debilitadas y son más vulnerables a la rotura. En algunos casos, se forman aneurismas diminutos (*microaneurismas de Charcot-Bouchard*) en vasos menores de 300 μm de diámetro. Además de la hemorragia intracerebral masiva (descrita antes), hay otros procesos cerebrales patológicos que están relacionados con la hipertensión.

- Las **lagunas** o **infartos lagunares** son infartos cavitarios pequeños, de tan solo unos milímetros de tamaño, que se encuentran con mayor frecuencia en la sustancia gris profunda (ganglios de la base y tálamo), la cápsula interna, la sustancia blanca profunda y la protuberancia. Se deben a la oclusión de una única rama penetrante de una arteria cerebral grande. En

función de su localización, pueden ser clínicamente silentes o provocar un deterioro neurológico importante.

- Los **vasos penetrantes de calibre pequeño** pueden romperse y provocar hemorragias pequeñas, que, con el tiempo, son reabsorbidas y dejan tras de sí una cavidad a modo de hendidura (*hemorragia en hendidura*) rodeada por una zona de coloración de tono marrón.
- La **encefalopatía hipertensiva aguda** se asocia con mayor frecuencia a incrementos bruscos y mantenidos de la presión diastólica por encima de 130 mmHg, y se caracteriza por un aumento de la presión intracraneal y disfunción cerebral global, que se manifiestan como cefaleas, confusión, vómitos, convulsiones y, en ocasiones, coma. Es esencial proporcionar una intervención terapéutica rápida para reducir la presión intracraneal. El estudio post mórtem puede revelar edema cerebral, con o sin herniación transtentorial o tonsilar. Microscópicamente pueden verse petequias y necrosis fibrinoide de las arteriolas en las sustancias gris y blanca.

Vasculitis

Varios procesos inflamatorios que afectan a los vasos sanguíneos pueden comprometer el flujo sanguíneo y causar un infarto cerebral. En el pasado, la arteritis infecciosa de vasos pequeños y grandes se diagnosticaba, principalmente, en relación con la sífilis y la tuberculosis, pero en la actualidad se debe, sobre todo, a infecciones oportunistas (como aspergilosis, herpes zóster o CMV) que se asocian a inmunodepresión. Algunas formas sistémicas de vasculitis, como la panarteritis nudosa, pueden afectar a los vasos cerebrales y provocar infartos aislados o múltiples por todo el cerebro. La *vasculitis primaria del SNC* es una forma de vasculitis que afecta a múltiples vasos parenquimatosos y subaracnoideos de calibre pequeño o mediano, y que se caracteriza por inflamación crónica, células gigantes multinucleadas (con o sin formación de granuloma) y destrucción de las paredes del vaso. Las personas afectadas presentan encefalopatía difusa, a menudo con disfunción cognitiva. El tratamiento consiste en la pauta adecuada de fármacos inmunosupresores.

RESUMEN

Enfermedades cerebrovasculares

- Accidente cerebrovascular** es el término clínico que se utiliza para definir un defecto neurológico de inicio agudo que se produce como consecuencia de lesiones vasculares hemorrágicas u obstructivas.
- El infarto cerebral se produce después de la pérdida de la irrigación de sangre y puede ser diseminado o focal. Puede afectar a las regiones con el aporte vascular menos protegido (infartos de la zona marginal).
- Los infartos cerebrales focales son de origen embólico con mayor frecuencia. Un infarto no hemorrágico puede convertirse en hemorrágico con la disolución posterior de la embolia y la reperusión consecuente.
- Las hemorragias intraparenquimatosas primarias habitualmente se deben a hipertensión (principalmente en la sustancia blanca, en la gris profunda o en contenido de la fosa posterior) o a AAC.
- La hemorragia subaracnoidea espontánea suele ser secundaria a una anomalía estructural vascular, como un aneurisma o una MAV.

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los traumatismos del cerebro y de la médula espinal son una causa importante de muerte y discapacidad. La intensidad y la localización de la lesión determinan el pronóstico: una lesión de varios centímetros cúbicos de parénquima cerebral puede ser clínicamente silente (si afecta al lóbulo frontal), gravemente incapacitante (en la médula espinal) o mortal (si afecta al tronco del encéfalo).

Un golpe en la cabeza puede ser *penetrante* o *cerrado* y causar una lesión *abierta* o *cerrada*. La magnitud y la distribución de las lesiones cerebrales traumáticas dependen de la forma del objeto que cause el traumatismo, de la fuerza del impacto y de si la cabeza estaba en movimiento en el momento de la lesión. El daño cerebral grave puede producirse en ausencia de signos externos de lesión craneal y, al contrario, las laceraciones importantes e incluso las fracturas de cráneo no indican necesariamente que haya un daño en el cerebro subyacente. Cuando el cerebro sufre daños, las lesiones pueden afectar tanto al parénquima como a la vasculatura o a ambos.

Según datos recientes, los episodios repetitivos de traumatismos (como sucede en quienes participan en deportes de contacto) pueden provocar el desarrollo de procesos neurodegenerativos. Además de la conocida asociación entre un traumatismo y el riesgo de desarrollar EA, se ha descrito otra forma distinta de degeneración relacionada con traumatismos, la *encefalopatía traumática crónica*, caracterizada por un patrón único de inclusiones intraneuronales de proteína tau (descrita más adelante).

Lesiones parenquimatosas traumáticas

Cuando un objeto impacta en la cabeza se pueden producir lesiones cerebrales en el lugar del impacto –*lesión por el golpe*– o en el lado opuesto al del impacto, en el otro lado del cerebro –*lesión por contragolpe*–. Ambas lesiones son contusiones, con un aspecto macroscópico y microscópico equiparables. La *contusión* se debe al desplazamiento rápido de un tejido, a la rotura de los canales vasculares con la hemorragia consecuente, a una lesión tisular y al edema. Al estar más cerca del cráneo, las crestas de las circunvoluciones son la parte del cerebro más sensible a sufrir una lesión traumática. Las contusiones son frecuentes en las regiones del cerebro que se encuentran bajo las superficies interiores más ásperas e irregulares de la caja craneal, como las regiones orbitofrontales y las puntas del lóbulo temporal. La penetración en el cerebro de un proyectil, como una bala o un fragmento del cráneo tras una fractura, provoca una laceración con desgarro del tejido, rotura vascular y hemorragia.

MORFOLOGÍA

Al corte, las contusiones son lesiones con forma de cuña cuya base más ancha se encuentra más cerca del punto del impacto (fig. 22-12, A). Pocas horas después de la lesión, la sangre fluye desde el tejido afectado, cubriendo toda la corteza cerebral, y la extravasación llega hasta la sustancia blanca y los espacios subaracnoideos. Los efectos funcionales se ven antes, ya que los signos morfológicos de la lesión en el cuerpo neuronal (picnosis nuclear, citoplasma eosinófilo y desintegración celular) tardan unas 24 h en aparecer. La respuesta inflamatoria al tejido lesionado sigue su curso habitual y precede a la llegada de los neutrófilos a la aparición de los macrófagos. Al contrario de lo que sucede en las lesiones isquémicas, en las que la capa superficial de la corteza puede estar conservada, el traumatismo afecta más gravemente a las capas superficiales.

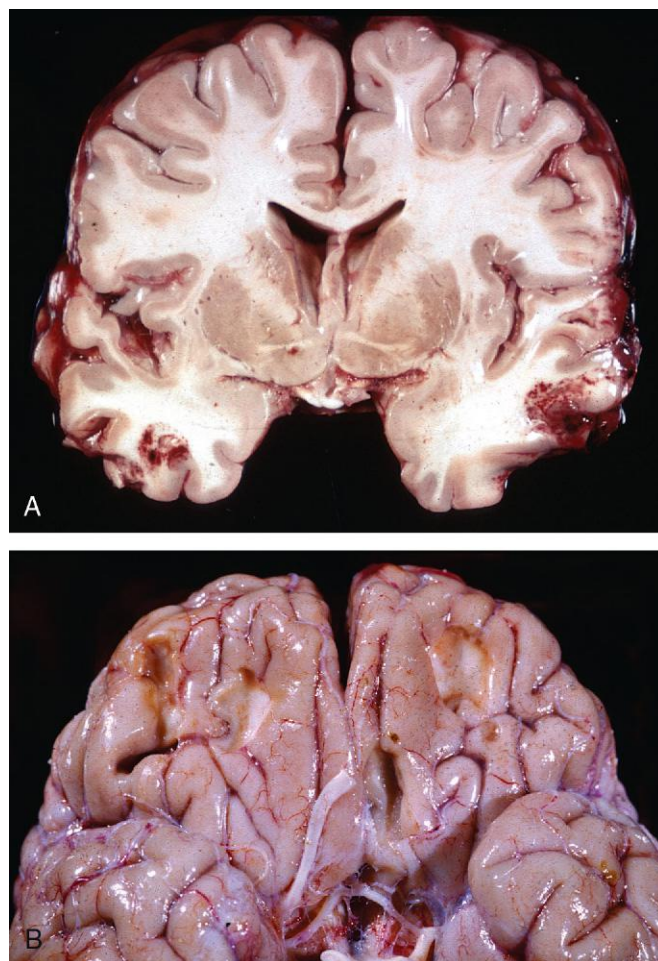


Figura 22-12 Traumatismo cerebral. **A.** Se observan contusiones agudas en ambos lóbulos temporales, con áreas de hemorragia y lesiones tisulares. **B.** Se aprecian contusiones antiguas, definidas por la coloración amarilla, en la superficie inferior frontal de este cerebro.

Las lesiones traumáticas antiguas tienen un aspecto macroscópico característico: parches amarillos o marrones, deprimidos y retraídos que afectan a las crestas de las circunvoluciones (fig. 22-12, B). Las regiones hemorrágicas más extensas de un traumatismo cerebral dan lugar a lesiones con cavitación más grandes que se pueden parecer a infartos antiguos. En los lugares de contusiones antiguas predominan la gliosis y los macrófagos residuales cargados de hemosiderina.

Aunque las contusiones son más fáciles de ver, un traumatismo también puede causar lesiones más sutiles, pero más extensas, en los axones cerebrales (lo que se denomina **lesión axonal difusa**), en ocasiones con consecuencias extremadamente graves. El desplazamiento de una región del cerebro en relación con otras parece alterar la integridad y la función de los axones. Incluso en ausencia de un impacto, la aceleración angular puede causar por sí misma una lesión axonal, así como hemorragias. Hasta el 50% de los pacientes que entran en coma poco después de un traumatismo podrían presentar daños en la sustancia blanca y una lesión axonal difusa. Aunque esas lesiones pueden ser diseminadas, normalmente son asimétricas y con mayor frecuencia se encuentran cerca de los ángulos de los ventrículos laterales y en el tronco del encéfalo. Adoptan la forma de tumefacciones axonales, que aparecen pocas horas después de la lesión. Se ven mejor con tinciones de plata o con tinciones inmunohistoquímicas para las proteínas de los axones.

La *commoción* describe una alteración reversible de la conciencia que se produce como consecuencia de una lesión craneal en ausencia de contusión. La disfunción neurológica temporal característica consiste en pérdida de conciencia, parada respiratoria temporal y pérdida de reflejos. Después, persiste amnesia con respecto al episodio, si bien la recuperación neurológica es completa. Se desconoce la patogenia de esta interrupción súbita de la actividad nerviosa.

Lesiones vasculares traumáticas

Un traumatismo en el SNC a menudo daña directamente las paredes de los vasos, con lo que provoca hemorragias, que, en función del vaso afectado, serán *epidurales*, *subdurales*, *subaracnoideas* o *intraparenquimatosas* (fig. 22-13, A) y se presentarán aisladas o en combinaciones. Las hemorragias subaracnoideas e intraparenquimatosas se presentan, principalmente, en el lugar de las contusiones y laceraciones.

Hematoma epidural

Los vasos de la duramadre —especialmente, la arteria meníngea media— son vulnerables a una lesión traumática. En los lactantes, el desplazamiento traumático de un cráneo que se deforma

con facilidad puede desgarrar un vaso, incluso en ausencia de una fractura de cráneo. Por el contrario, los desgarros que afectan a los vasos de la duramadre se relacionan casi siempre con fracturas de cráneo en niños mayores y adultos. Cuando el vaso se ha desgarrado, la sangre que se acumula bajo la influencia de la presión arterial puede disecar una duramadre que estaba en estrecho contacto con la superficie interior de la bóveda craneal y separarla (fig. 22-13, B), con lo que provocaría un hematoma que comprimiría la superficie del cerebro. *Clínicamente*, los pacientes pueden estar lúcidos durante varias horas entre el momento del traumatismo y el desarrollo de los signos neurológicos. El hematoma epidural se puede expandir con rapidez y constituye una urgencia neuroquirúrgica, dado que tiene que ser drenado y reparado con prontitud para evitar un desenlace mortal.

Hematoma subdural

El movimiento rápido del cerebro durante un traumatismo puede desgarrar las venas emisarias que se extienden desde los hemisferios cerebrales a través de los espacios subaracnoideo y subdural hacia los senos de la duramadre. Su rotura provoca la hemorragia en el espacio subdural. *En los pacientes con atrofia cerebral*, las venas emisarias se han estirado y el cerebro cuenta con más espacio en el que moverse, lo que explica la mayor tasa de hematomas

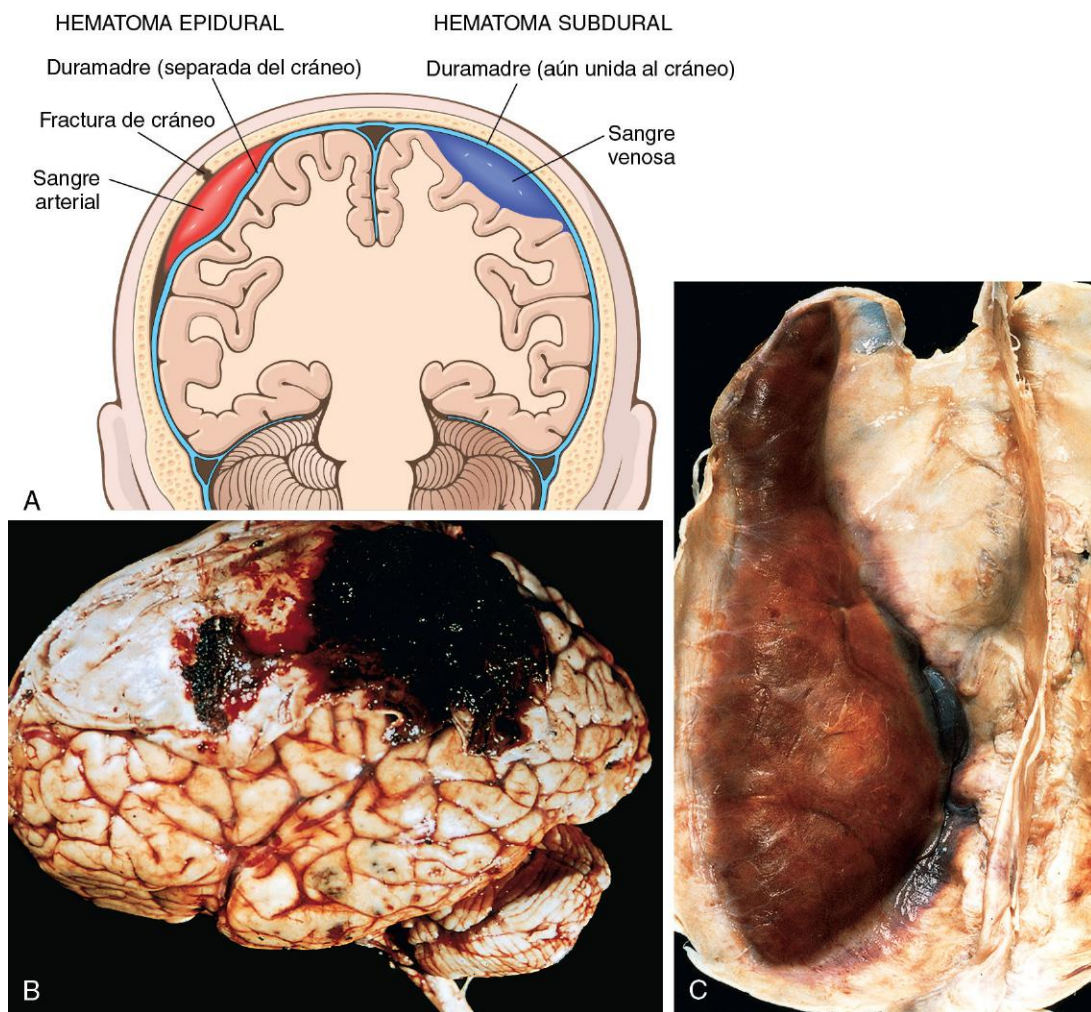


Figura 22-13 Hemorragias intracraneales traumáticas. **A.** Hematoma epidural (izquierda), en el que la rotura de una arteria meníngea, normalmente asociada a una fractura de cráneo, ha provocado la acumulación de sangre arterial entre la duramadre y el cráneo. En un hematoma subdural (derecha), el daño producido a las venas emisarias entre el cerebro y el seno sagital superior ha causado la acumulación de sangre entre la duramadre y la aracnoides. **B.** Hematoma epidural que cubre una porción de la duramadre. **C.** Hematoma subdural grande en organización, unido a la duramadre.

(B, por cortesía del difunto Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

subdurales en los ancianos. Los lactantes también son susceptibles de presentar hematomas subdurales porque sus venas emisarias tienen paredes más finas.

Los hematomas subdurales habitualmente se manifiestan en las primeras 48 h siguientes a la lesión. Son más frecuentes en las caras laterales de los hemisferios cerebrales y pueden ser bilaterales. Los signos neurológicos son atribuibles a la presión ejercida sobre el cerebro adyacente. Los síntomas pueden ser localizadores, aunque con mayor frecuencia no lo son y consisten en cefalea, confusión y deterioro neurológico lentamente progresivo.

MORFOLOGÍA

El hematoma subdural agudo aparece como una colección de sangre coagulada reciente que sigue el perfil de la superficie cerebral, sin extenderse hacia la zona profunda de los surcos (fig. 22-13, C). El cerebro subyacente se muestra aplanado y el espacio subaracnoideo a menudo está limpio. Habitualmente, la hemorragia venosa es autolimitada y, con el tiempo, se produce la degradación y organización del hematoma. Los hematomas subdurales se organizan con lisis del coágulo (aproximadamente 1 semana), crecimiento del tejido de granulación desde la superficie de la duramadre hacia el hematoma (2 semanas) y fibrosis (1-3 meses). Los hematomas organizados se unen a la duramadre, pero no a la aracnoides subyacente. Las lesiones fibrosantes pueden retraerse finalmente y dejar solo una fina capa de tejido conjuntivo («membranas subdurales»). Es frecuente que los hematomas subdurales vuelvan a sangrar (y den lugar a **hematomas subdurales crónicos**), fenómeno que cabe relacionar con la presencia de vasos de paredes finas alojados en el tejido de granulación, con signos, en el examen microscópico, compatibles con hemorragias de distintas edades. Los hematomas subdurales sintomáticos son tratados mediante la extracción quirúrgica de la sangre y del tejido reactivo asociado.

RESUMEN

Traumatismos del sistema nervioso central

- La lesión física del cerebro puede producirse cuando el interior del cráneo entra en contacto mediante una fuerza energética con el cerebro.
- En un traumatismo cerrado, si la cabeza está en movimiento pueden producirse lesiones cerebrales tanto en el punto de contacto original (lesión por el golpe) como en el lado opuesto del cerebro (lesión por contragolpe), debido a su impacto con el cráneo.
- El desplazamiento rápido de la cabeza y el cerebro puede desgarrar los axones (lesión axonal difusa) y, a menudo, causa defectos neurológicos inmediatos, graves e irreversibles.
- El desgarro traumático de los vasos sanguíneos provoca un hematoma epidural o subdural, o una hemorragia subaracnoidea.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y LESIONES CEREBRALES PERINATALES

Se calcula que la incidencia de malformaciones en el SNC, que son causa de retraso mental, parálisis cerebral o defectos del tubo neural, es del 1-2%. Las malformaciones del cerebro son

más frecuentes en caso de defectos congénitos múltiples. Las agresiones producidas en el período prenatal o perinatal pueden interferir en el desarrollo normal del SNC o pueden causar daño tisular. Como las distintas partes del cerebro se desarrollan en diferentes momentos durante la gestación, cuándo se produzca la lesión se reflejará en el patrón de la malformación. Los episodios más tempranos habitualmente provocarán fenotipos más graves. Las mutaciones que afectan a los genes que regulan la diferenciación, la maduración o la comunicación intercelular de las neuronas o las células de la glía pueden causar malformaciones o disfunciones del SNC. Además, hay varios agentes químicos e infecciosos que poseen efectos teratogénos.

No todos los trastornos del desarrollo se caracterizan por hallazgos macroscópicos o microscópicos específicos y reconocibles, a pesar de que muchos de ellos se asocian a una disfunción neuronal importante. Recientemente se han definido las bases genéticas de varias formas de *autismo*. Muchos de los genes implicados contribuyen al desarrollo o mantenimiento de conexiones sinápticas. De igual modo, el *síndrome de Rett* es un trastorno dominante ligado al cromosoma X que se asocia a mutaciones en el gen que codifica la proteína 2 de unión a metil-CpG (MeCP2), un regulador de las modificaciones epigénicas de la cromatina. El desarrollo de las niñas afectadas es normal en un primer momento, pero los defectos neurológicos que afectan a la capacidad cognitiva y al movimiento se presentan hacia el primer o segundo año de vida, lo que resalta la importancia de los procesos epigénicos en el desarrollo neuronal y la plasticidad de las sinapsis.

Malformaciones

Defectos del tubo neural

En los primeros pasos del desarrollo del cerebro, tiene lugar la formación del tubo neural, que da lugar al sistema ventricular, al cerebro y a la médula espinal. Un fallo parcial o la inversión del cierre de este tubo pueden provocar varias malformaciones, cada una de las cuales se caracteriza por anomalías que afectan a alguna combinación de tejido neural, meninges y hueso o tejidos blandos suprayacentes. En conjunto, los *defectos del tubo neural* constituyen el tipo más frecuente de malformación del SNC. El riesgo global de reaparición en gestaciones sucesivas es del 4-5%, lo que indica un componente genético. La deficiencia de folatos durante las primeras semanas de la gestación también aumenta el riesgo por mecanismos aún no bien definidos. Clínicamente, es importante que las vitaminas prenatales que contienen folatos puedan reducir el riesgo de presentar defectos del tubo neural hasta en el 70%. La combinación de pruebas radiológicas y cribado selectivo de una concentración de α -fetoproteína elevada en la madre ha aumentado la detección precoz de los defectos del tubo neural.

Los defectos más frecuentes afectan al extremo posterior del tubo neural, a partir del cual se forma la médula espinal. Los mismos pueden variar desde defectos óseos asintomáticos (*esпина bifida oculta*) hasta una malformación grave que consiste en un segmento desorganizado plano de médula espinal asociado a una excrecencia meníngea que lo reviste. El *mielomeningocele* es una extensión de tejido del SNC que aparece a través de un defecto de la columna vertebral, que, con mayor frecuencia, aparece en la región lumbosacra (fig. 22-14). Los pacientes presentan defectos motores y sensitivos de los miembros inferiores, así como dificultades para el control intestinal y vesical. Los problemas clínicos derivan de un segmento anómalo de la médula espinal y, a menudo, se complican por infecciones que se extienden desde la piel fina o ulcerada que reviste la lesión.

En el otro extremo del SNC en desarrollo, la *anencefalia* es una malformación del extremo anterior del tubo neural que provoca la ausencia del encéfalo y de la parte superior del cráneo. El

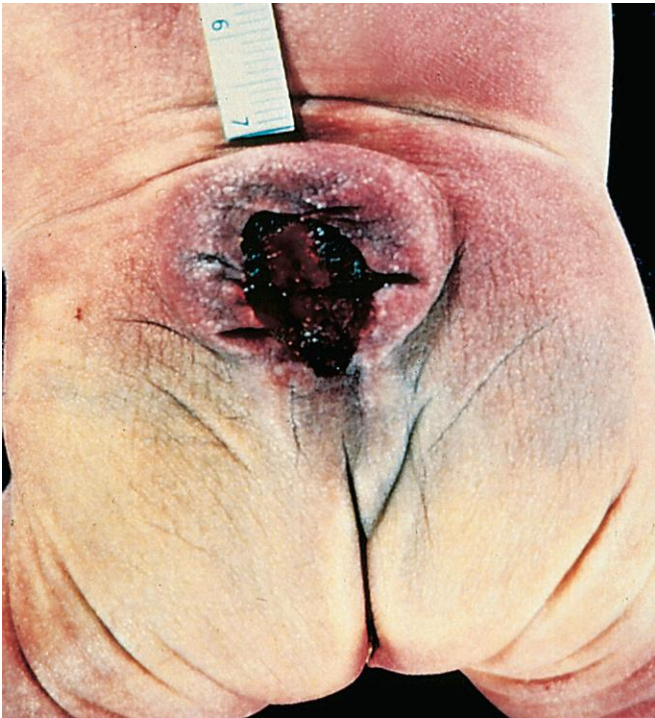


Figura 22-14 Mielomeningocele. En la estructura a modo de quiste, visible inmediatamente por encima de las nalgas, se encuentran las meninges y el parénquima de la médula espinal.

encefalocele es un divertículo de tejido del SNC malformado, que se extiende a través de un defecto en el cráneo. Con mayor frecuencia afecta a la región occipital o a la fosa posterior. Cuando se presenta en una localización anterior, el tejido cerebral se puede extender hasta los senos.

Malformaciones del prosencéfalo

En algunas malformaciones, el volumen del cerebro es excesivamente grande (*megaloencefalia*) o pequeño (*microencefalia*). La microencefalia, la más frecuente de las dos con diferencia, suele asociarse a una cabeza también pequeña (microcefalia) y a toda una serie de anomalías adicionales, como alteraciones cromosómicas, síndrome alcohólico fetal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) adquirida intraútero. La característica unificadora es una menor formación de neuronas destinadas a la corteza cerebral. Durante los primeros estadios de desarrollo del cerebro, cuando las células progenitoras proliferan en la zona subependimaria, el equilibrio que tiene que haber entre las células que abandonan la población de células progenitoras para comenzar la migración hacia la corteza y las que quedan en la reserva de células que esperan su turno para proliferar afecta al número global de neuronas y células de la glía que se generan. La producción de neuronas maduras será inadecuada si son demasiadas las células que abandonan prematuramente la reserva de células proliferativas, lo que hará que el cerebro sea pequeño.

La alteración de la migración y diferenciación de las neuronas durante el desarrollo puede provocar anomalías en la formación de circunvoluciones y en la estructura de seis capas del tejido neocortical, adoptando a menudo la forma de neuronas que terminan en una localización anatómica errónea. Hay varias mutaciones de genes que controlan la migración que pueden dar lugar a esas malformaciones, como son los siguientes:

- La *lisencefalia* (*agiria*) o, cuando la afectación es más parcheada, la *paquigiria* se caracteriza por la ausencia de

circunvoluciones, lo que produce un cerebro de superficie lisa. La corteza presenta un grosor excesivamente aumentado y suele tener solo cuatro capas. Muchas formas de lisencefalia se asocian a defectos de los genes que controlan la migración neuronal.

- La *polimicrogiria* se caracteriza por el aumento del número de circunvoluciones formadas irregularmente, que dan lugar a una superficie desigual o empedrada. Esos cambios pueden ser focales o diseminados. La estructura cortical normal puede resultar alterada de varias formas, y las circunvoluciones adyacentes a menudo muestran la fusión de la capa molecular superficial.
- La *holoprosencefalia* se caracteriza por una alteración del patrón normal de la línea media. Las formas leves pueden consistir solo en la ausencia de los bulbos olfatorios y estructuras relacionadas (arrinencefalia). En las formas graves, el cerebro no se ha dividido en hemisferios o lóbulos y esta anomalía se puede asociar a defectos en la línea media facial, como ciclopía. La holoprosencefalia y la polimicrogiria pueden ser consecuencia de la alteración del desarrollo normal, adquirida o determinada genéticamente. Hay varios defectos monogénicos, incluidas mutaciones en la vía del *Sonic Hedgehog* (*shh*), que se han relacionado con la holoprosencefalia.
- Otros ejemplos son la alteración focal de la corteza (denominada, de forma confusa, *corteza displásica*) y las neuronas entrelazadas por debajo de la corteza, en ocasiones formando nódulos, y otras veces, bandas.

Anomalías de la fosa posterior

Las malformaciones más frecuentes de esta región del cerebro dan lugar a la ubicación anómala o a la ausencia de porciones del cerebelo. En la *malformación de Arnold-Chiari* (malformación de Chiari de tipo II) se combina una fosa posterior pequeña con un cerebro deforme en la línea media y la extensión hacia abajo del vermis a través del agujero magno. Habitualmente, también hay hidrocefalia y mielomeningocele lumbar. La *malformación de Chiari de tipo I*, mucho más leve, presenta amígdalas cerebelosas de inserción baja que se extienden a través del agujero magno, donde el exceso de tejido da lugar a una obstrucción parcial del flujo de LCR y a la compresión del bulbo raquídeo, con síntomas de cefalea o defectos de pares craneales, que a menudo solo se manifiestan en la vida adulta. Los síntomas pueden mejorar con cirugía.

Los síndromes definidos por la «pérdida» de tejido cerebeloso comprenden la *malformación de Dandy-Walker*, caracterizada por el aumento de tamaño de la fosa posterior, la ausencia de vermis cerebeloso y un quiste grande en la línea media, y el *síndrome de Joubert*, en el que la ausencia del vermis y las anomalías del tronco del encéfalo dan lugar a problemas en el movimiento ocular y a anomalías en los patrones respiratorios. Hay varias lesiones genéticas recesivas que causan el síndrome de Joubert. Muchas de ellas afectan al cilio primario.

Anomalías de la médula espinal

Además de los defectos del tubo neural, se pueden producir alteraciones estructurales de la médula espinal que no se asocian a anomalías de la columna ósea o de la piel que la reviste, como son las expansiones del canal central medular revestidas de epéndimo (*hidromielia*) o desarrollo de cavidades a modo de hendidura llenas de líquido en la porción interior de la médula (*siringomielia*, *siringoma*). Esas lesiones están rodeadas por una gliosis reactiva densa, a menudo con fibras de Rosenthal. El siringoma también se puede desarrollar después de un traumatismo o en el contexto de tumores espinales intramedulares.

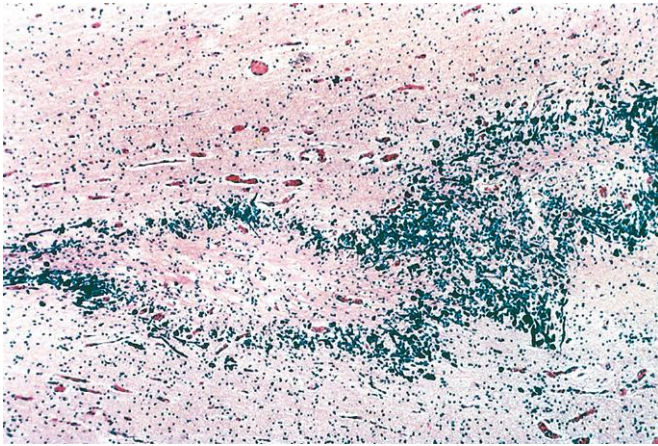


Figura 22-15 Lesiones cerebrales perinatales. Esta muestra de un paciente con una leucomalacia periventricular contiene un foco central de necrosis de la sustancia blanca con un borde periférico de prolongaciones axonales mineralizadas.

Lesiones cerebrales perinatales

Varios factores exógenos pueden dañar el cerebro en desarrollo. Las lesiones que se producen en etapas iniciales de la gestación pueden destruir el tejido cerebral sin provocar cambios reactivos, lo que, en ocasiones, hace difícil su distinción de las malformaciones. Las lesiones cerebrales que se producen en el período perinatal son una causa importante de discapacidad neurológica en la infancia. El término *parálisis cerebral* se aplica a los defectos motores neurológicos no progresivos que se caracterizan por espasticidad, distonía, ataxia o atetosis y paresia, atribuibles a una lesión que se produce durante los períodos prenatal y perinatal. Los signos y síntomas pueden no ser evidentes en el momento del nacimiento y solo se manifiestan más tarde, mucho después del episodio causante.

Los dos tipos principales de lesión que se producen en el período perinatal son *hemorragias* e *infartos*. Difieren de otras lesiones similares en los demás aspectos en adultos por su localización y por las reacciones tisulares que provocan. En los lactantes prematuros se aprecia un aumento de riesgo de *hemorragia intraparenquimatosa* dentro de la matriz germinal y, en la mayoría de los casos, la misma es adyacente al asta anterior del ventrículo lateral. Las hemorragias se pueden extender hacia el sistema ventricular y, desde allí, al espacio subaracnoideo y, en ocasiones, causar hidrocefalia. Pueden producirse infartos en la sustancia blanca periventricular supratentorial (*leucomalacia periventricular*), especialmente en los lactantes prematuros. Los residuos de esos infartos son unas placas calcáreas amarillas, que se corresponden con regiones delimitadas de necrosis y mineralización de la sustancia blanca (fig. 22-15). Cuando estos infartos son suficientemente intensos como para afectar a las sustancias gris y sustancia blanca, se pueden desarrollar lesiones quísticas grandes en todos los hemisferios, una afección que se denomina *encefalopatía multiquistica*.

RESUMEN

Malformaciones congénitas y lesiones cerebrales perinatales

- Las malformaciones del cerebro pueden producirse debido a factores genéticos o agresiones externas.
- El momento del desarrollo y la localización de la lesión determinan su patrón y sus características.

- Varias malformaciones se producen por un fallo en el cierre del tubo neural, formación inadecuada de estructuras neurales y alteraciones de la migración neuronal.
- Las lesiones cerebrales perinatales adoptan dos formas principales: 1) hemorragia, a menudo, en la región de la matriz germinal con riesgo de extensión hacia el sistema ventricular, y 2) infartos isquémicos, que provocan leucomalacia periventricular.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

Igual que otras partes del cuerpo, el cerebro y sus cubiertas pueden albergar infecciones. Algunos agentes infecciosos tienen predilección relativa o absoluta por el sistema nervioso (p. ej., rabia), mientras que otros pueden afectar a muchos otros órganos además del cerebro (p. ej., *Staphylococcus aureus*). El daño del tejido nervioso puede ser consecuencia de una lesión directa de las neuronas o células de la glía por el agente infeccioso o las toxinas microbianas, o bien de la respuesta inmunitaria innata o adaptativa del huésped.

Los agentes infecciosos pueden alcanzar el sistema nervioso a través de varias vías de entrada:

- La *diseminación hematológica* a través del aporte de sangre arterial es la forma de entrada más frecuente. También puede haber diseminación venosa retrógrada, a través de las anastomosis entre las venas de la cara y los senos venosos del cráneo.
- La *implantación directa* de los microorganismos se debe casi invariablemente a la introducción traumática de material extraño. En casos poco frecuentes puede ser iatrogénica, como cuando los microbios se introducen mediante una aguja de punción lumbar.
- La *extensión local* puede producirse con infecciones del cráneo o de la columna vertebral. Proceden de los senos aéreos, principalmente, mastoideo o frontal, de dientes infectados, de osteomielitis craneal o vertebral y de malformaciones congénitas, como el mielomeningocele.
- Los *nervios periféricos* también pueden servir como vía de entrada de algunos patógenos —en particular, virus como la rabia y el virus del herpes zóster—.

Infecciones epidurales y subdurales

Los espacios epidural y subdural pueden verse afectados por infecciones bacterianas o micóticas, normalmente como consecuencia de la diseminación local directa. Los *abscesos epidurales* se originan en focos adyacentes de infección, como sinusitis u osteomielitis. Cuando los abscesos se producen en el espacio epidural de la columna, pueden causar compresión de la médula espinal y constituyen una urgencia neuroquirúrgica. Las infecciones de cráneo o senos aéreos también se pueden diseminar hacia el espacio subdural y producir un *empiema subdural*. Los espacios aracnoideos y subaracnoideos subyacentes no suelen estar afectados, pero un empiema subdural grande puede producir un efecto de masa. Además, puede desarrollarse tromboflebitis en las venas emisarias que cruzan el espacio subdural y dar lugar a oclusión venosa e infarto cerebral. La mayoría de los pacientes presentan fiebre, cefalea y rigidez de cuello, y sin tratamiento pueden desarrollar signos neurológicos focales que orientan sobre el lugar de la infección, obnubilación y coma. Con tratamiento, incluido el drenaje quirúrgico, se produce la resolución del empiema desde el lado de la duramadre. Si la resolución es completa, una

duramadre engrosada puede ser el único hallazgo residual. Con el tratamiento oportuno, habitualmente se consigue la recuperación completa.

Meningitis

La *meningitis* es un proceso inflamatorio que afecta a las leptomeninges dentro del espacio subaracnoideo. Si la infección se disemina en el cerebro subyacente, se denomina *meningoencefalitis*. La meningitis suele deberse a una infección, pero la *meningitis química* también puede aparecer en respuesta a un irritante no bacteriano introducido en el espacio subaracnoideo. La meningitis infecciosa se clasifica, en términos generales, en *piógena aguda* (normalmente, bacteriana), *aséptica* (con frecuencia, vírica) y *crónica* (generalmente, por tuberculosis, espiroquetas o criptococos). El estudio del LCR a menudo es útil para distinguir entre las distintas causas de la meningitis.

Meningitis piógena aguda (meningitis bacteriana)

Muchas bacterias pueden causar meningitis piógena aguda, pero los microorganismos más probables varían con la edad del paciente. En los recién nacidos, los microorganismos más habituales son *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B; en adolescentes y adultos jóvenes, *Neisseria meningitidis* es el patógeno más frecuente; y en los ancianos, destacan *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocitogenes*. En todos los grupos, los pacientes habitualmente muestran signos sistémicos de infección junto a irritación meníngea y deterioro neurológico, con cefalea, fotofobia, irritabilidad, obnubilación de conciencia y rigidez de nuca. La punción lumbar muestra el aumento de la presión, y el estudio del LCR, neutrófilos abundantes, elevación de las concentraciones de proteínas y disminución de las de glucosa. Las bacterias pueden verse en un frotis, o pueden cultivarse, en ocasiones pocas horas antes de que aparezcan los neutrófilos. La meningitis piógena no tratada a menudo resulta mortal, pero muchos pacientes pueden salvarse si se realiza un correcto diagnóstico y se administran los antibióticos adecuados.

MORFOLOGÍA

En la meningitis aguda es evidente el exudado dentro de las leptomeninges, sobre la superficie del cerebro (fig. 22-16, A). Los vasos meníngeos están ingurgitados y son prominentes. Desde las áreas de mayor acumulación se pueden seguir unos trayectos purulentos a lo largo de los vasos sanguíneos sobre la superficie del cerebro. Cuando la meningitis es fulminante, las células inflamatorias infiltran las paredes de las venas leptomeníngeas y pueden diseminarse por la materia cerebral (cerebritis focal), o bien la inflamación puede extenderse hacia los ventrículos y producir ventriculitis. En el examen microscópico, los neutrófilos llenan todo el espacio subaracnoideo en áreas gravemente afectadas o, en los casos menos graves, pueden encontrarse predominantemente rodeando los vasos sanguíneos leptomeníngeos. En la meningitis no tratada, la tinción de Gram muestra un número variable de microorganismos causantes. La meningitis bacteriana se puede asociar a abscesos cerebrales (fig. 22-16, B), descritos más adelante. La flebitis también puede provocar oclusión venosa e infarto hemorrágico en el cerebro subyacente. Los daños residuales morfológicos pueden ser mínimos o nulos si el cuadro es tratado con prontitud.

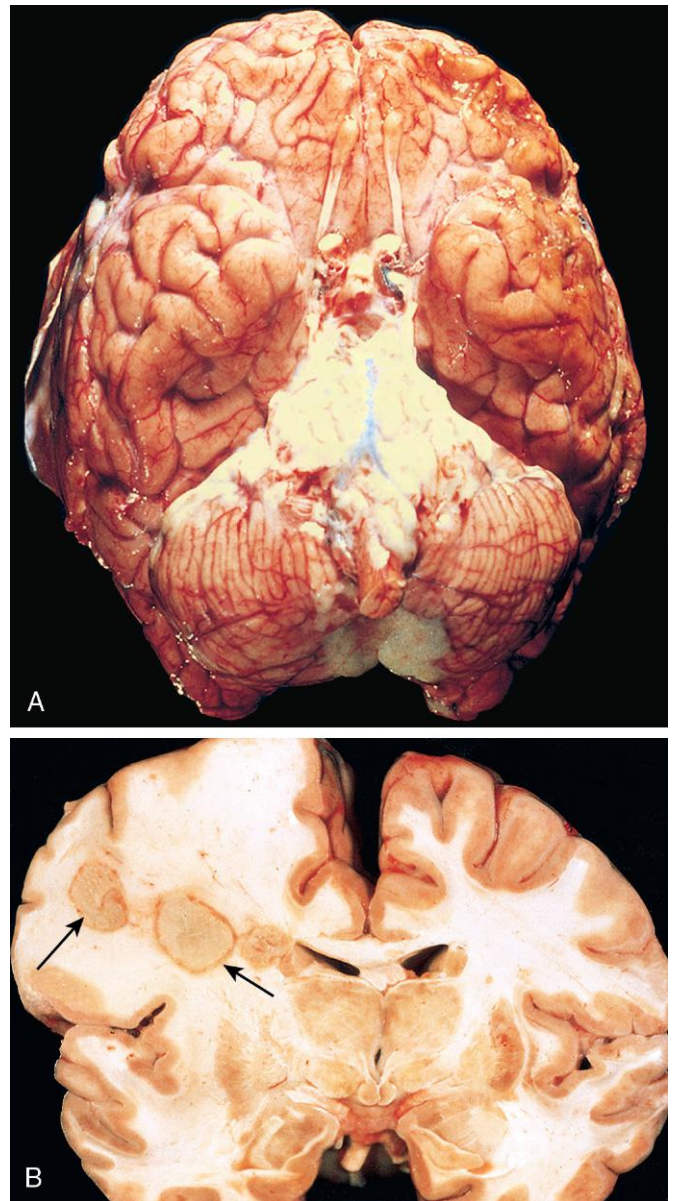


Figura 22-16 Infecciones bacterianas. **A.** Meningitis piógena. Una capa gruesa de exudado supurado cubre el tronco del encéfalo y el cerebelo, y engrosa las leptomeninges. **B.** Abscesos cerebrales en la sustancia blanca del lóbulo frontal (flechas).

(A, tomado de Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 333:364, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

Meningitis aséptica (meningitis vírica)

Meningitis aséptica es un término clínico que se utiliza para indicar una enfermedad caracterizada por irritación meníngea, fiebre y alteraciones de la conciencia de inicio relativamente agudo. La evolución clínica no es tan fulminante como en la meningitis piógena y, al contrario que en aquella, la exploración del LCR muestra linfocitosis, elevación moderada de proteínas y glucosa normal. La enfermedad suele ser autolimitada. Se cree que es de origen vírico en la mayoría de los casos, pero a menudo resulta difícil identificar al virus responsable. No hay características macroscópicas definitorias, salvo la tumefacción cerebral, que solo se ve en algunos casos. En el examen microscópico no se aprecian anomalías reconocibles, o puede verse un infiltrado linfocítico leptomeníngeo leve o moderado.

Meningitis crónica

Varios patógenos, incluidas las micobacterias y algunas espiroquetas, se asocian a meningitis crónica. Las infecciones por esos microorganismos también pueden afectar al parénquima cerebral.

Meningitis tuberculosa

La meningitis tuberculosa suele manifestarse por signos y síntomas generalizados de cefalea, malestar, confusión mental y vómitos. El aumento de la celularidad en el LCR es solo moderado, con células mononucleares o una mezcla de células polimorfonucleares y mononucleares. La concentración de proteínas está elevada, a menudo llamativamente, y el contenido de glucosa suele estar algo reducido o es normal. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* también puede provocar la aparición de una masa intraparenquimatosa bien delimitada (*tuberculoma*), que se puede asociar a meningitis. La meningitis tuberculosa crónica da lugar a fibrosis en la aracnoides, que puede producir hidrocefalia.

MORFOLOGÍA

El espacio subaracnoideo contiene un exudado gelatinoso o fibrinoso, localizado, principalmente, en la base del cerebro, que provoca la obliteración de las cisternas y el atrapamiento de los pares craneales. Puede haber gránulos blancos delimitados dispersos sobre las leptomeninges. Las arterias que discurren a través del espacio subaracnoideo pueden mostrar **endoarteritis obliterante** con infiltrados inflamatorios e intenso engrosamiento de la íntima. En el examen microscópico se observan mezclas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los casos más floridos muestran granulomas perfectamente formados, a menudo con necrosis caseosa y células gigantes, similares a las lesiones que produce la tuberculosis en otras localizaciones.

Infecciones por espiroquetas

La neurosífilis, el estadio terciario de la sífilis, se presenta en el 10% de las personas infectadas por *Treponema pallidum* que no han recibido tratamiento. Los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de presentar neurosífilis, que a menudo es más agresiva y grave. La infección puede producir meningitis crónica (*neurosífilis meningovascular*), que suele afectar a la base del cerebro y a menudo cursa con endoarteritis obliterante con células plasmáticas y linfocitos abundantes. Las espiroquetas también pueden afectar al parénquima (*neurosífilis parética*), y provocar pérdida neuronal y proliferación intensa de células de la microglia con forma de bastones. En la clínica, esta variante de la enfermedad causa la pérdida progresiva e insidiosa de funciones físicas y mentales, alteraciones del estado de ánimo (incluido delirio de grandeza) y, finalmente, una demencia grave. La *tabes dorsal* es otra forma de neurosífilis que se produce como consecuencia del daño que sufren los nervios sensitivos de las raíces dorsales, deteriorando así el sentido postural articular y provocando ataxia (ataxia locomotriz). La pérdida de la sensación dolorosa causa daños en la piel y en las articulaciones (articulaciones de Charcot). Por último, pueden verse otras alteraciones sensitivas, en particular los característicos «dolores fulgurantes», y los reflejos tendinosos profundos pueden estar ausentes.

La neuroborreliosis representa la afectación del sistema nervioso por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, el patógeno de la enfermedad de Lyme. Los signos y síntomas neurológicos que provoca son muy variados y comprenden meningitis aséptica, parálisis del nervio facial, encefalopatía leve y polineuropatías.

Infecciones parenquimatosas

Toda la gama posible de patógenos infecciosos (desde virus a parásitos) puede infectar el cerebro, a menudo siguiendo patrones característicos. En general, las infecciones víricas son difusas, y las infecciones bacterianas (cuando no se asocian a meningitis), localizadas, mientras que otros microorganismos producen patrones mixtos. La afectación por cualquier agente es más generalizada en los huéspedes inmunodeprimidos.

Abscesos cerebrales

Los abscesos cerebrales se deben casi siempre a infecciones bacterianas. Pueden relacionarse con la implantación directa de microorganismos, la extensión local desde focos adyacentes (mastoiditis o sinusitis paranasal) o la diseminación hematógena (normalmente, desde una localización primaria en el corazón, los pulmones o los huesos distales, o después de una extracción dental). Entre las afecciones predisponentes se encuentran la endocarditis bacteriana aguda, desde la que se sueltan émbolos sépticos que pueden producir abscesos múltiples, una cardiopatía congénita cianógena asociada a un cortocircuito de derecha a izquierda y pérdida del filtro pulmonar para los microorganismos, y las infecciones pulmonares crónicas, como en las bronquiectasias, que constituyen una fuente de microbios que se diseminan por vía hematógena.

Los abscesos son lesiones destructivas y prácticamente todos los pacientes presentan defectos focales progresivos y signos generales relacionados con el aumento de la presión intracraneal. El recuento de leucocitos en el LCR y las concentraciones de proteínas suelen estar elevados, mientras que el contenido de glucosa tiende a ser normal. La fuente de la infección, local o sistémica, puede ser evidente o puede haber dejado de manifestar síntomas. El aumento de la presión intracraneal y la herniación progresiva pueden ser mortales, y la rotura del absceso puede provocar ventriculitis, meningitis y trombosis de senos venosos. La cirugía y los antibióticos reducen una tasa de mortalidad que es elevada sin tratamiento, y la evolución es mejor cuanto más temprana sea la intervención terapéutica.

MORFOLOGÍA

Los abscesos son lesiones delimitadas con necrosis licuefactiva central y una cápsula fibrosa circundante (fig. 22-16, B). En el examen microscópico se identifica el centro necrótico rodeado por edema y tejido de granulación, a menudo con vascularización exuberante. En la periferia de la cápsula fibrosa se aprecia una zona de gliosis reactiva.

Encefalitis vírica

La encefalitis vírica es una infección parenquimatosa del cerebro que se asocia prácticamente en todos los casos a inflamación meníngea (y, por tanto, es mejor denominarla *meningoencefalitis*). Aunque cada virus puede mostrar diferentes patrones de lesión, las características histológicas más habituales son los infiltrados perivasculares y parenquimatosos de células mononucleares, nódulos de microglia y neuronofagia (fig. 22-17, A y B). Algunos virus también pueden formar cuerpos de inclusión característicos.

El sistema nervioso es particularmente susceptible a determinados virus, como el de la rabia y los poliovirus. Algunos virus infectan tipos específicos de células dentro del SNC, mientras que otros afectan preferentemente a regiones particulares del cerebro (como la zona medial de los lóbulos temporales o el sistema límbico) que se encuentran en el camino de entrada del virus. La infección vírica intrauterina puede dar lugar a

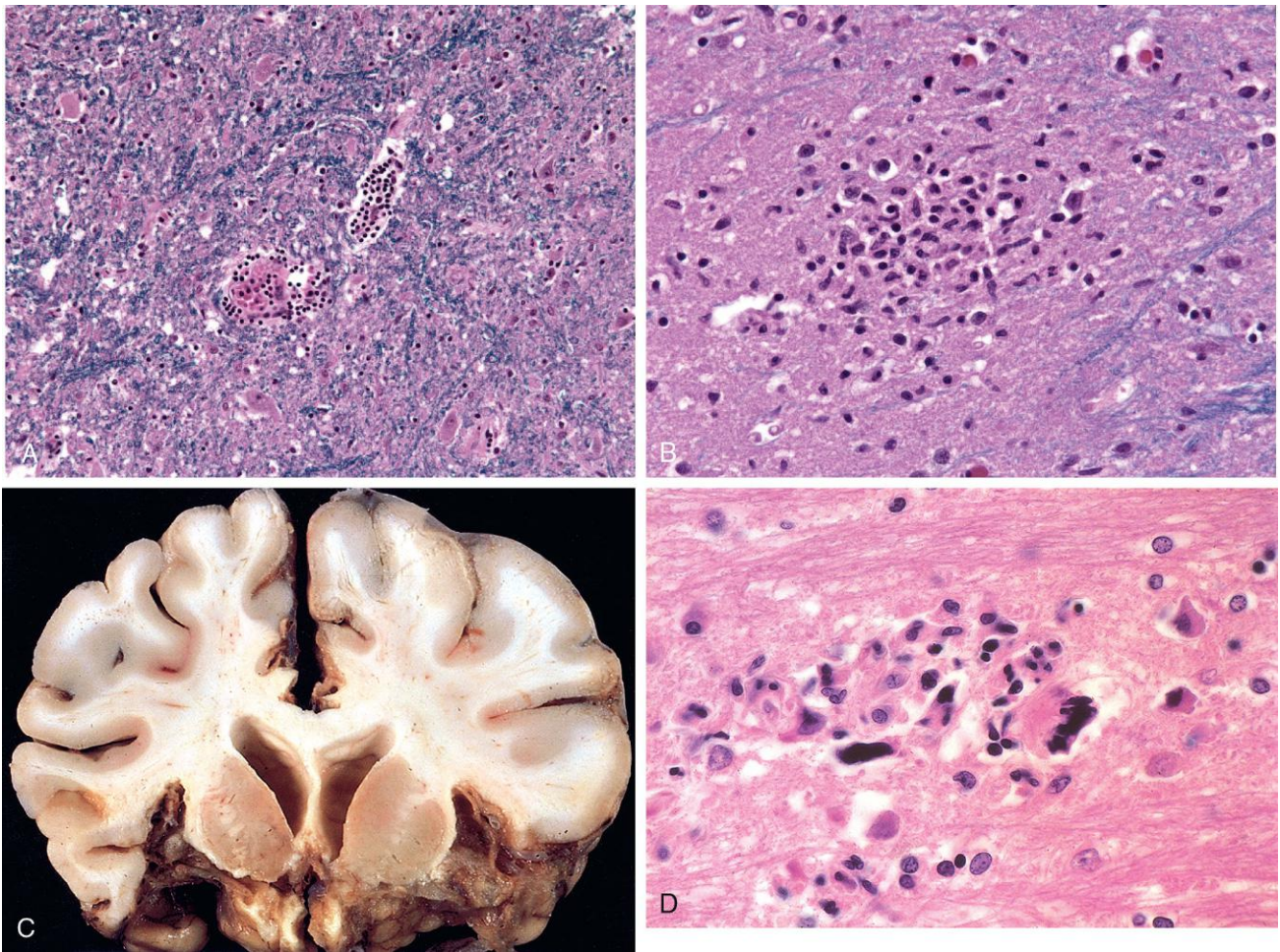


Figura 22-17 Infecciones víricas. **A y B.** Entre los hallazgos característicos que se observan en muchas formas de meningitis vírica se encuentran un cúmulo perivascular de linfocitos (**A**) y nódulos de microglia (**B**). **C.** Encefalitis herpética que muestra la destrucción extensa de los lóbulos frontal inferior y temporal anterior. **D.** Encefalitis por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Obsérvese la acumulación de microglia que forma un nódulo de microglia con células gigantes multinucleadas.

(C, por cortesía del Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts.)

malformaciones congénitas, como sucede en la rubéola. Además de la infección directa del sistema nervioso, el SNC también puede resultar lesionado por los mecanismos inmunitarios que se desencadenan después de infecciones víricas sistémicas.

Arbovirus

Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) son una causa importante de encefalitis epidémica, especialmente en las regiones tropicales del mundo, y pueden causar una morbilidad grave y una elevada mortalidad. Entre los tipos más frecuentes se encuentran las encefalitis equinas occidental y oriental, y el virus del Nilo occidental. Los pacientes desarrollan síntomas neurológicos generalizados, como convulsiones, confusión, delirio y estupor o coma, así como signos focales, como asimetría refleja y parálisis ocular. Normalmente, el LCR es incoloro, pero con una pequeña elevación de la presión y pleocitosis neutrófila precoz, que rápidamente se convierte en linfocitosis. La concentración de proteínas está elevada, pero la de la glucosa se encuentra en el rango de normalidad.

perivascular (en ocasiones, con neutrófilos) (fig. 22-17, A). Se aprecian zonas multifocales de necrosis en las sustancias gris y blanca, a menudo asociadas a neuronofagia, o fagocitosis de los restos neuronales, así como colecciones localizadas de microglia que se conocen como nódulos de microglia (fig. 22-17, B). En los casos graves puede haber vasculitis necrosante, con hemorragias focales asociadas.

Virus del herpes

La encefalitis por el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) se presenta en todos los grupos de edad, aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Habitualmente, se manifiesta por alteraciones del estado de ánimo, de la memoria y del comportamiento, lo que refleja la afectación de los lóbulos frontal y temporal. En ocasiones, la encefalitis de repetición por VHS-1 se asocia a mutaciones hereditarias que interfieren en la señalización del receptor de tipo Toll (en concreto, del TLR-3), que tiene una importante función en la defensa antivírica.

MORFOLOGÍA

Las encefalitis por arbovirus producen un cuadro histopatológico similar. Típicamente, se aprecia meningoencefalitis linfocítica

MORFOLOGÍA

La encefalitis herpética comienza en las regiones inferior y medial de los lóbulos temporales y en las circunvoluciones

orbitarias de los lóbulos frontales, donde es más intensa (fig. 22-17, C). La infección es necrosante y, a menudo, hemorrágica en las regiones más afectadas. Es normal encontrar infiltrados inflamatorios perivasculares e inclusiones eosinófilas intranucleares grandes producidas por el virus (cuerpos de Cowdry de tipo A) en las neuronas y en las células de la glía.

El VHS-2 también afecta al sistema nervioso, normalmente en forma de meningitis en los adultos. La encefalitis grave diseminada se produce en muchos recién nacidos por parto vaginal de mujeres con infecciones genitales primarias activas por el VHS.

El virus varicela-zóster (VVZ) provoca la varicela durante la infección primaria, habitualmente sin signos de afectación neurológica. El virus establece una infección latente en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. La reactivación en los adultos se manifiesta como una erupción vesiculosa dolorosa en la piel en el territorio de uno o más dermatomas (que a veces se llama *culebrilla*). Suele tratarse de un proceso autolimitado, pero puede dejar un síndrome de dolor persistente en la región afectada (*neuralgia postherpética*). El VVZ también puede causar arteritis granulomatosa que provoca infartos tisulares. En los pacientes inmunodeprimidos puede producirse una encefalitis aguda por herpes zóster. Es posible detectar cuerpos de inclusión en las células de la glía y las neuronas.

Citomegalovirus

El CMV infecta el sistema nervioso en fetos y personas inmunodeprimidas. Todas las células del SNC (neuronas, células de la glía, epéndimo y endotelio) son susceptibles de infectarse. La infección intrauterina causa necrosis periventricular, seguida, más tarde, de microcefalia con calcificación periventricular. Cuando se infectan los adultos, el CMV produce una encefalitis subaguda, que también suele ser más intensa en la región periventricular. Las lesiones pueden ser hemorrágicas y contienen células típicas con cuerpos de inclusión víricos.

Poliovirus

Los poliovirus son enterovirus que causan, principalmente, gastroenteritis subclínica o leve. En una pequeña fracción de casos invaden secundariamente el sistema nervioso y dañan las neuronas motoras en la médula espinal y el tronco del encéfalo (poliomielitis paralítica). Con la pérdida de neuronas motoras, se produce una parálisis flácida con pérdida de masa muscular e hiporreflexia en la región corporal correspondiente. En caso de enfermedad aguda, la muerte se puede producir por parálisis de los músculos respiratorios. Mucho tiempo después de que la infección se resuelva, habitualmente 25-35 años tras la enfermedad inicial, puede aparecer un *síndrome pospolio* de debilidad progresiva asociada a una disminución de la masa muscular y dolor. La causa de este síndrome es desconocida, aunque se ha propuesto que las neuronas motoras que sobreviven a la agresión inicial emiten terminales nerviosos nuevos que compensan la muerte de las células adyacentes, y, con el tiempo, las demandas adicionales que suponen estas neuronas provocan una lesión que disminuye la función o causa la muerte celular.

Virus de la rabia

La rabia es una infección encefalítica grave que se transmite al ser humano desde animales afectados, normalmente por una mordedura. Varios mamíferos actúan como reservorios naturales. La exposición a algunas especies de murciélagos, incluso sin signos de mordedura, es un factor de riesgo. El virus entra en el SNC por vía ascendente siguiendo los nervios periféricos desde el lugar de la herida, por lo que el período de incubación, que suele llevar

solo unos meses, depende de la distancia entre la herida y el cerebro. Inicialmente, la enfermedad se manifiesta con síntomas inespecíficos de malestar, cefalea y fiebre. A medida que avanza la infección, el paciente muestra una excitabilidad extraordinaria del SNC y el más mínimo contacto es doloroso, con respuestas motoras violentas que evolucionan hasta llegar a convulsiones. La contractura de la musculatura faríngea puede crear aversión a la deglución, incluso de agua (hidrofobia). Los períodos de manía y estupor evolucionan hasta el coma y, finalmente, la muerte, habitualmente por insuficiencia respiratoria.

Virus de la inmunodeficiencia humana

En los primeros 15 años que siguieron al descubrimiento del sida, se identificaron alteraciones neuropatológicas en el estudio post mortem de hasta el 80-90% de los casos, debido a los efectos directos del virus en el sistema nervioso, a las infecciones oportunistas y al linfoma primario del SNC. La introducción del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) ha disminuido la frecuencia de esos efectos secundarios de la infección por el VIH, aunque la disfunción cognitiva, que varía de una forma leve a una demencia florida que se ha encuadrado bajo el término general *trastorno neurocognitivo asociado al VIH* (HAND, del inglés *HIV-associated neurocognitive disorder*), sigue siendo causa de morbilidad. Los síntomas cognitivos parecen derivar de la infección de las células de la microglia en el cerebro por el VIH, lo que provoca la activación de respuestas inmunitarias innatas, tanto en las células infectadas de la microglia como en otras cercanas no afectadas. La lesión neuronal que se produce a continuación parece derivar de la combinación de una inflamación inducida por citocinas y los efectos tóxicos de las proteínas derivadas del VIH.

La meningitis aséptica se presenta 1-2 semanas después del inicio de la infección primaria por el VIH en el 10% de los pacientes. Es posible demostrar la presencia de anticuerpos frente al VIH, así como aislar el mismo en el LCR. Los escasos estudios neuropatológicos de las fases inicial y aguda de la invasión del sistema nervioso por el VIH, tanto sintomáticas como asintomáticas, demuestran una meningitis linfocítica leve, inflamación perivascular y cierta pérdida de mielina en los hemisferios. Pasada la fase aguda, si se hace la autopsia en ese momento, suele observarse una encefalitis por el VIH (EVIH).

MORFOLOGÍA

Microscópicamente, la EVIH se define como una reacción inflamatoria crónica con infiltrados ampliamente diseminados de **nódulos de microglia**, en ocasiones con focos asociados de necrosis tisular y gliosis reactiva (fig. 22-17, D). Los nódulos de microglia también se encuentran cerca de vasos sanguíneos pequeños, que muestran células endoteliales excesivamente prominentes y macrófagos perivasculares espumosos o cargados de pigmento. Estos cambios se producen, especialmente, en la sustancia blanca subcortical, el diencéfalo y el tronco del encéfalo. Un componente importante de los nódulos de microglia es la **célula gigante multinucleada** derivada de los macrófagos. En algunos casos, también se produce un trastorno de la sustancia blanca caracterizado por áreas multifocales o difusas de palidez de mielina con tumefacción axonal y gliosis asociadas. Es posible detectar el VIH en los linfocitos CD4+ mononucleados, en macrófagos multinucleados y en la microglia.

Poliomavirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva

La LMP se debe al virus JC, un poliomavirus que infecta preferentemente a los oligodendrocitos, que sufren desmielinización

progresiva y, finalmente, mueren. La mayoría de los afectados muestran signos serológicos de exposición al virus JC durante la infancia, y se cree que la LMP se produce como consecuencia de la reactivación del virus, ya que esta enfermedad se limita a personas inmunodeprimidas. Los pacientes desarrollan signos y síntomas neurológicos focales e implacablemente progresivos, y en los estudios de imagen se identifican lesiones extensas, a menudo multifocales, con un anillo que se realza en la lesiones de la sustancia blanca hemisférica o cerebelosa.

MORFOLOGÍA

Las lesiones son áreas parcheadas, irregulares y mal definidas de destrucción de la sustancia blanca que aumentan de tamaño a medida que la enfermedad avanza (fig. 22-18). Cada lesión muestra una zona de desmielinización, en cuyo centro se encuentran macrófagos dispersos cargados de lípidos y un número reducido de axones. En los bordes de la lesión se observan núcleos muy aumentados de tamaño de oligodendrocitos cuya cromatina ha sido remplazada por inclusiones víricas anfófilas de aspecto vítreo. El virus también afecta a los astrocitos y, al hacerlo, provoca formas gigantes extrañas con núcleos hiper cromáticos e irregulares, en ocasiones múltiples, que pueden hacer sospechar erróneamente en un tumor.

Encefalitis micótica

Normalmente, las infecciones micóticas producen granulomas o abscesos parenquimatosos, a menudo asociados a meningitis.

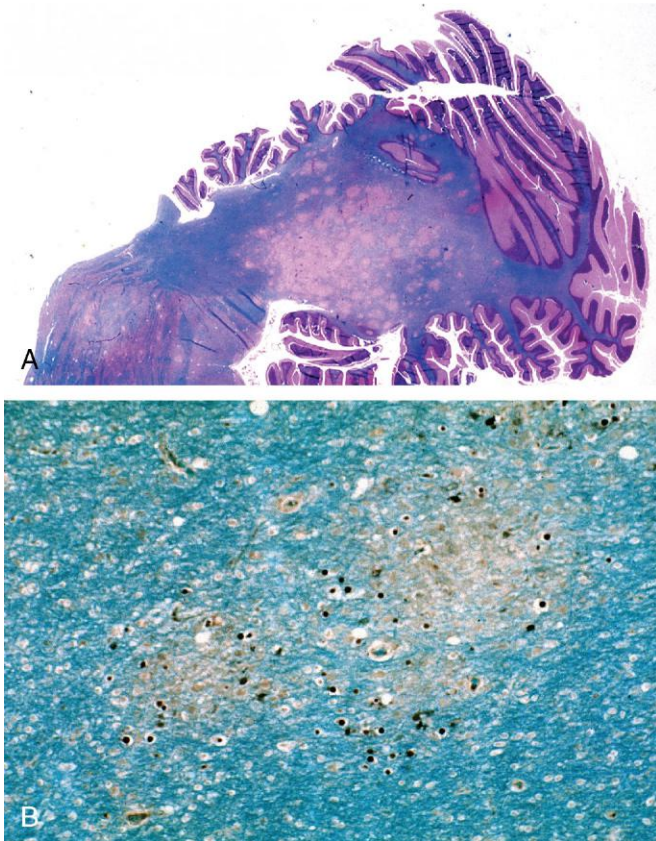


Figura 22-18 Leucoencefalopatía multifocal progresiva. **A.** Corte teñido para mielina que muestra áreas de desmielinización irregulares y mal definidas que, finalmente, confluyen en focos. **B.** Núcleos aumentados de tamaño en los oligodendrocitos teñidos para antígenos víricos que rodean una zona de pérdida temprana de mielina.

Las infecciones micóticas más frecuentes presentan unos patrones inconfundibles:

- *Candida albicans* suele producir microabscesos múltiples, con o sin formación de granulomas.
- *Mucormycosis* es el término que se utiliza para describir infecciones rinocerebrales causadas por varios hongos que pertenecen al orden *Mucorales*. Habitualmente, se presenta como una infección de la cavidad nasal o los senos en un paciente diabético con cetoacidosis. Puede diseminarse hacia el cerebro a través de una invasión vascular o mediante extensión directa a través de la lámina cribiforme. La tendencia de *Mucor* a invadir el cerebro directamente lo diferencia de otros hongos, que tienden a alcanzar ese órgano mediante diseminación hematológica desde otros lugares distantes.
- *Aspergillus fumigatus* tiende a causar un patrón inconfundible de infartos hemorrágicos sépticos diseminados, debido a su intensa predilección por invadir la pared de los vasos sanguíneos, con lo que provoca una trombosis.
- *Cryptococcus neoformans* puede causar tanto meningitis como meningoencefalitis, a menudo en el contexto de una inmunodepresión. Puede ser fulminante y mortal en tan solo 2 semanas o bien mostrar una conducta indolente que evoluciona en meses o años. Es posible que el LCR contenga pocas células, pero las proteínas están elevadas y pueden identificarse levaduras mucoides encapsuladas utilizando tinta china. La extensión hacia los vasos del cerebro sigue el recorrido de los mismos en los espacios de Virchow-Robin, que se van expandiendo a medida que proliferan los microorganismos, lo que da lugar al aspecto en «pompas de jabón» (fig. 22-19). Normalmente, el diagnóstico se establece al obtener una prueba positiva para antígenos criptocócicos en LCR o sangre.

En áreas endémicas, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis* también pueden infectar el SNC, especialmente en el contexto de la inmunodepresión.

Otras meningoencefalitis

Aunque hay muchos otros microorganismos que pueden infectar el sistema nervioso y sus cubiertas, solo se van a describir tres de ellos.

Toxoplasmosis cerebral. La infección cerebral por el protozoo *Toxoplasma gondii* puede producirse en adultos inmunodeprimidos o en recién nacidos que adquieren el microorganismo por vía transplacentaria desde la madre portadora de una infección activa. En los adultos, los síntomas clínicos son subagudos, evolucionan a lo largo de 1-2 semanas y pueden ser tanto focales como difusos. Debido a la inflamación y degradación de la barrera hematoencefálica en las zonas de la infección, las imágenes obtenidas mediante tomografía computarizada y resonancia magnética a menudo muestran edema alrededor de las lesiones (lo que se conoce como lesiones realizadas en anillo). Clásicamente, en los recién nacidos que son infectados intraútero, la infección produce la tríada de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales. Como es lógico, las anomalías en el SNC son más graves cuando la infección tiene lugar al inicio de la gestación, durante las etapas críticas del desarrollo cerebral. La necrosis de las lesiones periventriculares determina la aparición de calcificaciones secundarias junto a inflamación y gliosis, que pueden provocar la obstrucción del acueducto de Silvio e hidrocefalia.

MORFOLOGÍA

Cuando los adultos inmunodeprimidos adquieren la infección, se comprueba la presencia de abscesos en el cerebro, múltiples con frecuencia y que afectan, principalmente, a la corteza

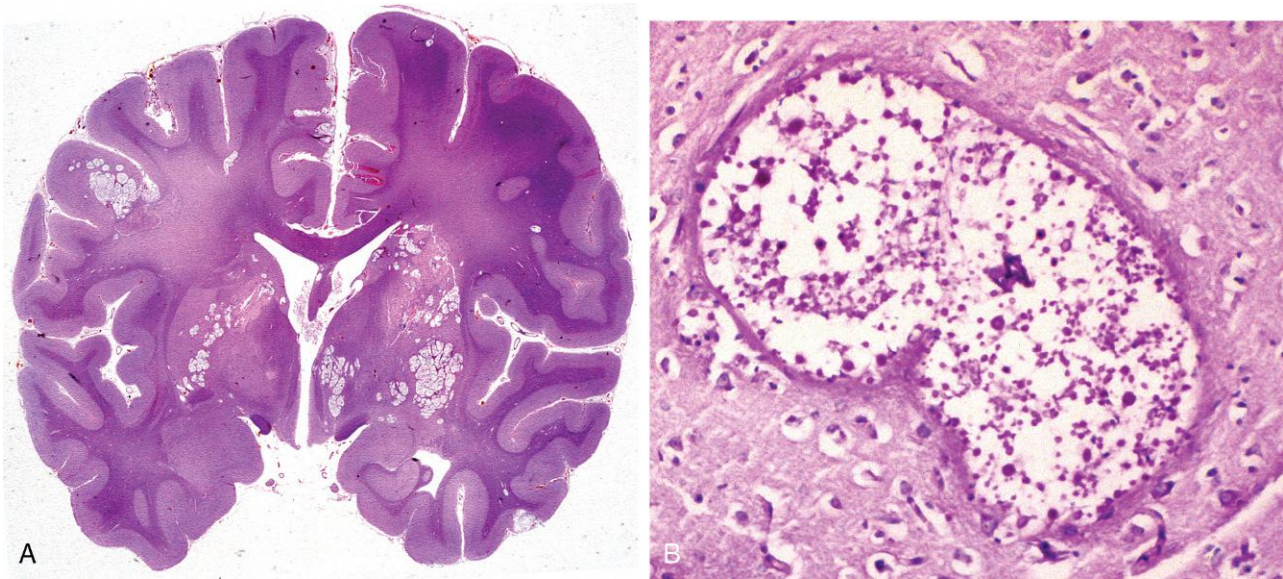


Figura 22-19 Infección por criptococos. **A.** Corte de un cerebro que muestra numerosas áreas de destrucción tisular asociadas a la diseminación de los microorganismos en los espacios perivasculares. **B.** A mayor aumento, es posible identificar los criptococos en las lesiones.

cerebral (cerca de la unión de las sustancias gris y blanca) y a los núcleos grises profundos. Las lesiones agudas consisten en focos centrales de necrosis con petequias variables rodeadas por inflamación aguda y crónica, infiltrado de macrófagos y proliferación vascular. En la periferia de los focos de necrosis pueden encontrarse tanto taquizoítos como bradizoítos enquistados (fig. 22-20).

Cisticercosis. La cisticercosis es la consecuencia de la infección en estadio final por la tenia *Tenia solium*. Si se ingieren las larvas, los organismos abandonan la luz del tubo digestivo, donde, en caso contrario, evolucionarían hasta formar tenias maduras, y se enquistan. Esos quistes pueden aparecer por todo el cuerpo,

pero son frecuentes dentro del cerebro y del espacio subaracnoideo. Habitualmente, la cisticercosis se manifiesta como una lesión de tipo masa y puede causar convulsiones. Los síntomas se pueden intensificar cuando el organismo enquistado muere, como sucede después de realizar el tratamiento.

El organismo se encuentra dentro de un quiste que presenta un revestimiento liso. Normalmente, se pueden reconocer la pared del cuerpo y los ganchos de la boca. Si el organismo enquistado muere, puede identificarse un infiltrado inflamatorio intenso en el cerebro circundante que, a menudo, contiene eosinófilos y que puede asociarse a una gliosis intensa.

Amebiasis. La *meningoencefalitis amebiana* se manifiesta con varios síndromes clínicos diferentes, en función del patógeno responsable. Las especies de *Naegleria*, relacionadas con nadar en agua dulce templada estancada, provocan una encefalitis

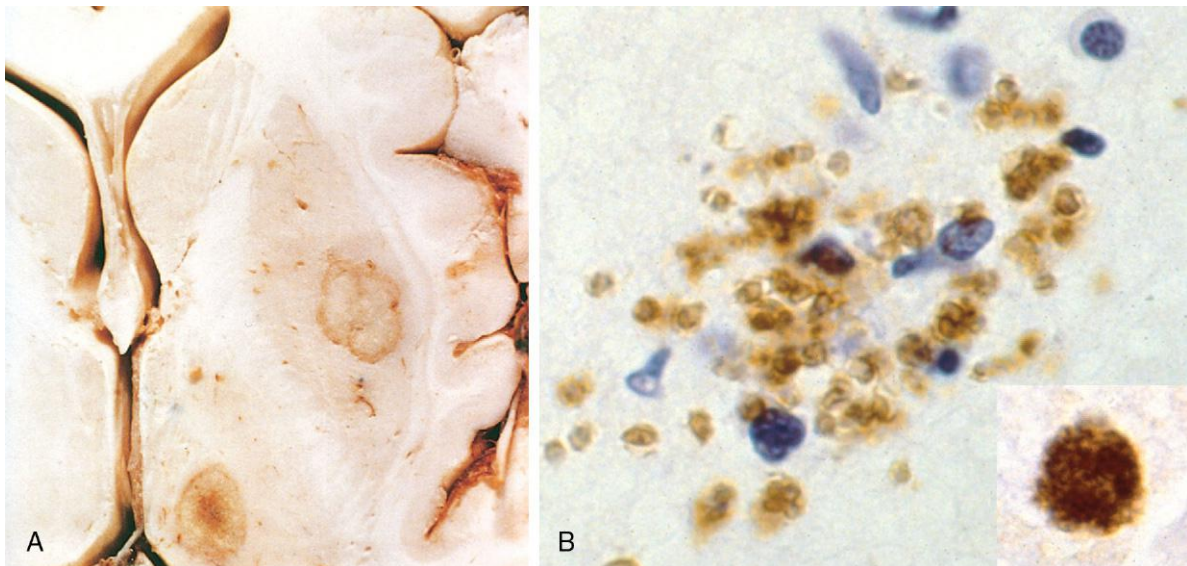


Figura 22-20 Infección por *Toxoplasma*. **A.** Se aprecian abscesos en el putamen y el tálamo. **B.** La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de taquizoítos. **Recuadro.** Bradizoítos en forma de pseudoquistes, resaltados de nuevo mediante la tinción inmunohistoquímica.

necrosante rápidamente mortal. Por el contrario, *Acanthamoeba* causa una meningoencefalitis granulomatosa crónica.

Enfermedades por priones

Las enfermedades por priones constituyen un grupo de trastornos tan poco frecuentes como fascinantes que comprenden formas esporádicas, familiares, yatrógenas y variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), así como entidades que afectan a los animales, como las encefalopatías espongiformes ovina y bovina («enfermedad de las vacas locas»). A diferencia de otras enfermedades infecciosas, el agente de las producidas por priones es una forma anómala de una proteína celular, denominada proteína priónica (PrP), que puede sufrir un cambio conformacional desde su forma normal (PrP^c) a una conformación anómala denominada PrP^{sc} (sc del inglés *scrapie*, «encefalopatía espongiforme ovina»). La PrP suele contener hélices α abundantes, pero la PrP^{sc} presenta un contenido alto de láminas β , una característica que la hace resistente a la proteólisis (de ahí el término alternativo que se utiliza para la forma patógena, PrP^{res} —donde *res* se refiere a la resistencia a proteasas—). Más importante aún es que, cuando la PrP^{sc} interacciona físicamente con moléculas de PrP, induce en ellas la adopción de la conformación PrP^{sc} (fig. 22-21), una propiedad que explicaría la «naturaleza infecciosa» de PrP^{sc}. Con el tiempo, este proceso de autoamplificación provoca la acumulación de una elevada carga de moléculas patógenas de PrP^{sc} en el cerebro. La PrP^c también puede cambiar espontáneamente su conformación (aunque en un porcentaje extremadamente bajo), lo

que explicaría los casos esporádicos de enfermedad por priones (ECJe). Algunas mutaciones del gen que codifica PrP^c (PRNP) aceleran la tasa de cambio conformacional espontáneo. Estas variantes se asocian a formas familiares de inicio temprano de la enfermedad por priones (ECJf). La acumulación de PrP^{sc} en el tejido neural parece ser la causa de la lesión celular, aunque aún se desconocen los mecanismos que explicarían los cambios citopáticos y la muerte de la neurona.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La ECJ es una enfermedad que provoca una demencia rápidamente progresiva cuya duración típica desde el inicio del primer cambio sutil de la memoria y del comportamiento hasta la muerte es de solo 7 meses. En el 85% de los casos se trata de un cuadro esporádico y su incidencia anual a escala mundial es de un caso por cada millón de habitantes. Aunque suele afectar a personas mayores de 70 años, las formas familiares causadas por mutaciones en el gen PRNP pueden presentarse en individuos más jóvenes. De acuerdo con la naturaleza infecciosa de la PrP^{sc}, se han descrito casos demostrados de transmisión yatrógena a través de la implantación profunda de electrodos contaminados y preparados de hormona de crecimiento de origen humano.

MORFOLOGÍA

Normalmente, la progresión hasta la muerte de la ECJ es tan rápida que apenas se encuentran signos macroscópicos de atrofia cerebral. En el examen microscópico, el hallazgo patognomónico es una **transformación espongiforme de la corteza cerebral y de las estructuras profundas de la sustancia gris** (caudado y putamen). Este proceso multifocal da lugar a la formación heterogénea de vacuolas microscópicas pequeñas y aparentemente vacías de tamaño variable dentro del neuropilo y, en ocasiones, en el pericarion de las neuronas (fig. 22-22, A). En los casos avanzados, se observa pérdida neuronal intensa, gliosis reactiva y, en ocasiones, expansión de las áreas vacuoladas con formación de espacios a modo de quistes («estado esponjoso»). No se aprecia infiltrado inflamatorio. La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de PrP^{sc} resistente a proteinaasa K en los tejidos, mientras que la inmunotransferencia Western de extractos de tejido después de la digestión parcial con proteasa permite detectar la presencia diagnóstica de PrP^{sc}.

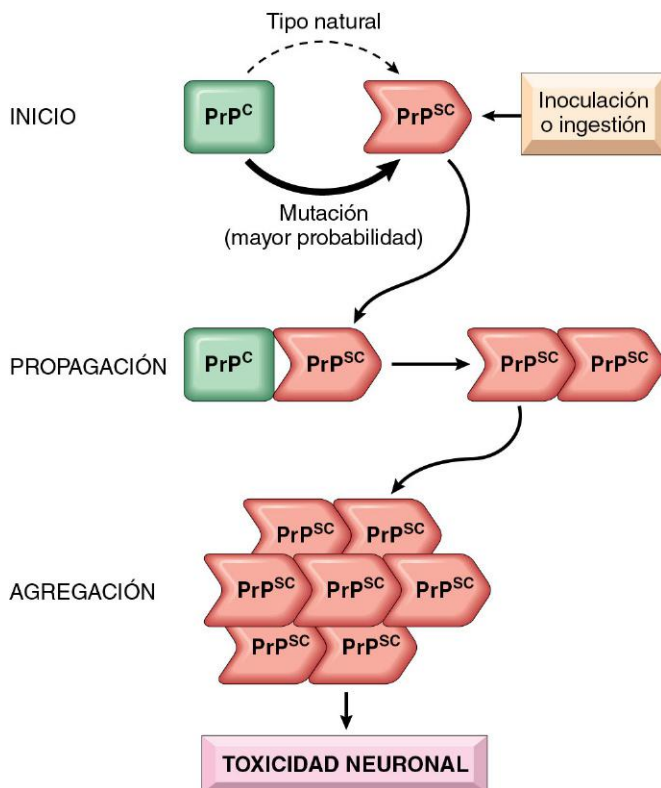


Figura 22-21 Patogénia de la enfermedad por priones. La conformación en hélice α de la PrP^c puede cambiar espontáneamente a la conformación en láminas β de PrP^{sc}, un episodio que tiene lugar a un ritmo mucho mayor en la enfermedad familiar asociada a mutaciones PrP en la línea germinal. La PrP^{sc} también puede proceder de fuentes exógenas, como alimentos contaminados, instrumentación médica o fármacos. Cuando aparece, la PrP^{sc} convierte otras moléculas de PrP^c en PrP^{sc} mediante una interacción física y, finalmente, induce la formación de agregados patógenos de PrP^{sc}.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante

A partir de 1995 empezaron a aparecer casos de una enfermedad similar a la ECJ en el Reino Unido cuyos hallazgos neuropatológicos y características moleculares eran similares a los que se encuentran en la ECJ, lo que indicaba una estrecha relación entre ambas entidades. No obstante, este trastorno nuevo difería de la ECJ típica en varios aspectos importantes: la enfermedad afectaba a adultos jóvenes, los trastornos conductuales ocupaban un lugar prominente en los estadios iniciales de la afección y el síndrome neurológico evolucionaba más lentamente que en las demás formas de ECJ. Varias líneas de datos señalan que esta enfermedad nueva, que se denominó *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante* (ECJv), es consecuencia de la exposición a la enfermedad por priones de ganado vacuno, la encefalopatía espongiforme bovina. Actualmente, también se ha demostrado sobradamente su transmisión mediante transfusiones de sangre. Esta forma variante tiene un aspecto anatomopatológico similar al de otros tipos de ECJ, con cambios espongiformes y ausencia de inflamación. Sin embargo, en la ECJv se aprecia un gran número de placas corticales de amiloide rodeadas por el cambio espongiforme (fig. 22-22, B).

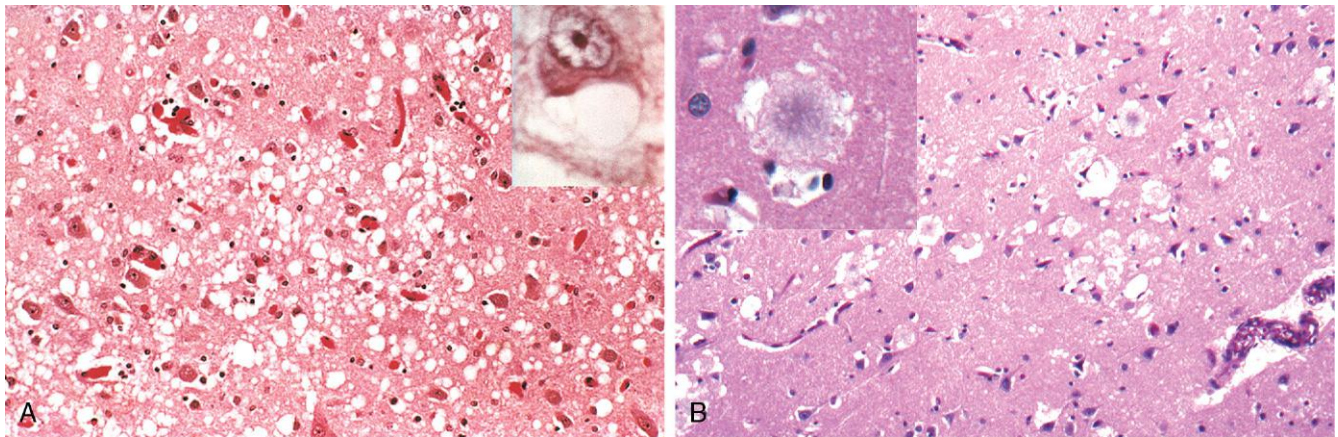


Figura 22-22 Enfermedad por priones. **A.** Las características histológicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) consisten en un cambio esponjiforme en la corteza cerebral. *Recuadro.* Gran aumento de una neurona con vacuolas. **B.** La ECJ variante (ECJv) se caracteriza por placas de amiloide (v. recuadro) que se localizan en las regiones del máximo cambio esponjiforme.

RESUMEN

Infecciones del sistema nervioso

- Los microorganismos patógenos, desde virus a parásitos, pueden infectar el cerebro. Además, la enfermedad por priones es un trastorno transmisible inducido por proteínas que afectan exclusivamente al sistema nervioso.
- Cada patógeno utiliza su propia vía para llegar al cerebro y provocar diferentes patrones de enfermedad.
- Las infecciones bacterianas pueden causar meningitis, abscesos cerebrales o meningoencefalitis crónica.
- Las infecciones víricas pueden provocar meningitis o meningoencefalitis.
- El VIH puede causar directamente meningoencefalitis o afectar indirectamente al cerebro y aumentar el riesgo de que aparezcan infecciones oportunistas (toxoplasmosis, CMV) o linfoma del SNC.
- Las enfermedades por priones se transmiten a través de una forma alterada de una proteína celular normal. Pueden ser esporádicas, transmitidas o hereditarias.

ENFERMEDADES PRIMARIAS DE LA MIELINA

Dentro del SNC, los axones están rodeados por una vaina ajustada de mielina, un aislante eléctrico que permite la rápida propagación de los impulsos nerviosos. La mielina está formada por varias capas de membranas plasmáticas altamente especializadas que se colocan en estrecha aposición y que son organizadas por los oligodendrocitos. Aunque los axones mielinizados se distribuyen por todas las áreas cerebrales, son el componente dominante en la sustancia blanca, por lo que la mayoría de las enfermedades de la mielina son, principalmente, trastornos de la sustancia blanca. La mielina de los nervios periféricos es similar a la mielina del SNC, pero con diferencias importantes: 1) la mielina periférica es elaborada en las células de Schwann, no en los oligodendrocitos; 2) cada célula de Schwann en un nervio periférico proporciona mielina únicamente para un internódulo,

mientras que en el SNC se crean muchos internódulos por las prolongaciones procedentes de un único oligodendrocito, y 3) las proteínas y los lípidos especializados también son diferentes. En consecuencia, la mayoría de las enfermedades de la mielina del SNC no afectan a los nervios periféricos en un grado importante, y viceversa.

En general, los trastornos que afectan a la mielina se dividen en dos grupos amplios.

- Las *enfermedades desmielinizantes* del SNC son afecciones adquiridas que se caracterizan por el daño preferente de una mielina previamente normal. Las entidades más frecuentes de este grupo son secundarias a una lesión de mecanismo inmunitario, como la esclerosis múltiple (EM) y los trastornos relacionados. Otros procesos que pueden causar este tipo de enfermedad son la infección vírica de los oligodendrocitos, como en la LMP (v. anteriormente) y la lesión causada por fármacos y otros agentes tóxicos.
- Por el contrario, en las *enfermedades dismielinizantes*, la mielina no se forma correctamente o sigue una cinética anómala en su ciclo vital. Como cabría esperar, estas entidades se asocian a mutaciones que alteran la función de las proteínas que son necesarias para la formación de las vainas de mielina normales. El otro término general que se utiliza para designar estas enfermedades es *leucodistrofia*.

Esclerosis múltiple

La EM es un trastorno desmielinizante autoinmunitario que se caracteriza por *episodios bien delimitados y separados en el tiempo de defectos neurológicos atribuibles a lesiones de la sustancia blanca que están separadas en el espacio*. Es el más frecuente de los trastornos desmielinizantes, con una prevalencia de aproximadamente 1 caso por cada 1.000 personas en la mayor parte de EE. UU. y Europa. La enfermedad puede ser clínicamente evidente a cualquier edad, si bien el inicio en la infancia o después de los 50 años es relativamente poco frecuente. Las mujeres se afectan dos veces más que los hombres. En la mayor parte de los pacientes con EM, la enfermedad sigue un curso de episodios de deterioro neurológico remitentes y recidivantes. La frecuencia de las recaídas tiende a disminuir a lo largo de la evolución, pero el deterioro neurológico paulatino es característico en un subgrupo de pacientes.

PATOGENIA

Se cree que, al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, la EM se debe a una combinación de factores genéticos y ambientales que da lugar a la pérdida de la tolerancia a las proteínas propias (en este caso, los antígenos de mielina). La naturaleza del agente desencadenante sigue siendo desconocida, aunque a menudo se ha propuesto que se trata de un agente infeccioso. Muchas líneas de datos indican una significativa contribución de factores genéticos al riesgo de desarrollar EM. El riesgo de padecer la enfermedad es 15 veces mayor cuando está presente en un familiar de primer grado y la tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos es aproximadamente del 25%, con una tasa mucho menor entre los dicigóticos. Una fracción significativa del factor de riesgo genético de EM es atribuible a variantes en el sistema HLA-DR, y el alelo DR2 es uno de los que muestran un aumento de riesgo más importante de desarrollar EM. En estudios de asociación pangenómicos se han vinculado muchos otros polimorfismos genéticos en la enfermedad. Dos de ellos que han recibido un interés considerable recientemente son los polimorfismos de los genes que codifican receptores para las citocinas interleucina (IL) 2 e IL-7, que controlan la activación y la regulación de las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T.

Dada la prominencia de las células de inflamación crónica que se encuentran dentro y alrededor de las placas de EM y los datos genéticos, se cree que un proceso de destrucción de mielina de mecanismo inmunitario ocupa un lugar central en la EM. Los datos obtenidos en estudios en el ser humano y en la encefalomiелitis alérgica experimental —un modelo de EM en animales en el que se produce desmielinización e inflamación después de la inmunización con mielina, proteínas de mielina o ciertos péptidos de estas últimas— demuestran la gran cantidad de células inmunitarias que contribuyen al desarrollo de la lesión en la EM. Se ha propuesto un papel central de los linfocitos T CD4+ y que el aumento de linfocitos T_H17 y T_H1 CD4+ sería un componente esencial de la lesión de la mielina. Asimismo, hay datos que indicarían la importante contribución de los linfocitos T CD8+ y B. Aunque la EM se caracteriza por la presencia de una desmielinización desproporcionada en relación con la pérdida axonal, se puede producir una cierta lesión en los axones. Los efectos tóxicos de los linfocitos, de los macrófagos y de sus moléculas segregadas se han implicado en el inicio del proceso de la lesión axonal, que, incluso, han llegado a provocar la muerte neuronal.

MORFOLOGÍA

La EM es, principalmente, una enfermedad de la sustancia blanca en la que las áreas afectadas muestran lesiones grises o pardas de forma irregular y aspecto vidrioso, múltiples, bien delimitadas y ligeramente deprimidas, que se conocen como **placas** (fig. 22-23, A). Habitualmente, estas lesiones se localizan cerca de los ventrículos y también son frecuentes en los nervios ópticos y el quiasma, el tronco del encéfalo, en tractos de fibras ascendentes y descendentes, en el cerebelo y en la médula espinal. Las lesiones presentan bordes bien definidos microscópicamente (fig. 22-23, B). En una **placa activa** se observan signos de degradación de la mielina en curso, con macrófagos abundantes que contienen sus restos. Se aprecian linfocitos y macrófagos, preferentemente como infiltrados perivasculares. Las lesiones activas pequeñas están centradas a menudo sobre venas pequeñas. Los axones están relativamente conservados, pero su número puede estar reducido.

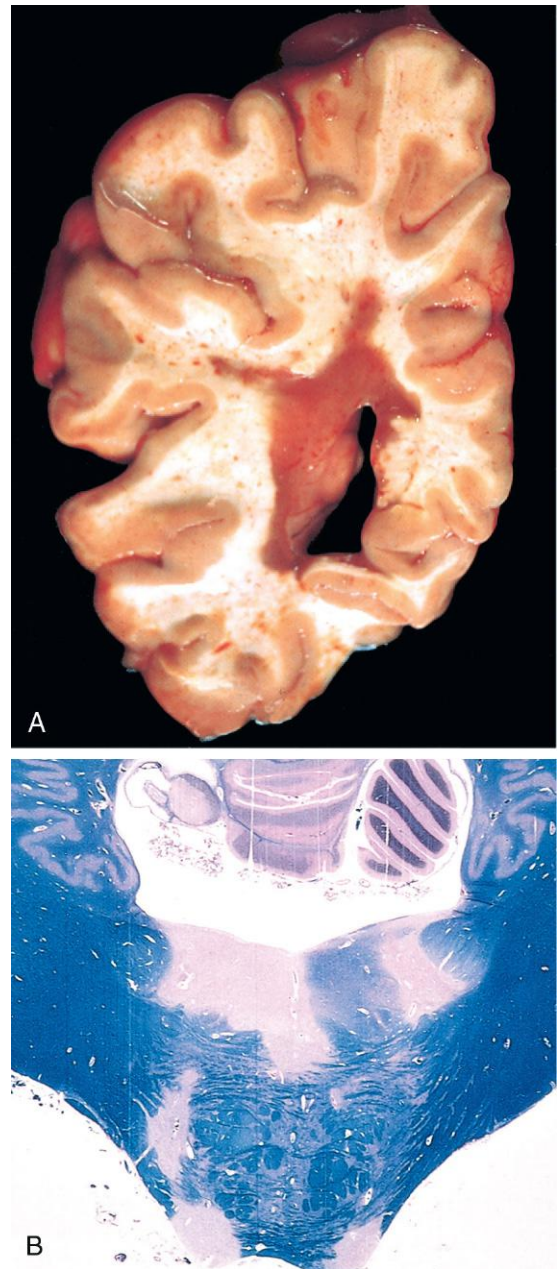


Figura 22-23 Esclerosis múltiple (EM). **A.** Corte de un cerebro en fresco que muestra una placa alrededor del asta occipital del ventrículo lateral. **B.** Regiones de desmielinización (placas de EM) sin teñir alrededor del cuarto ventrículo. Tinción con azul rápido de Luxol-ácido peryódico de Schiff para mielina.

Las placas activas se engloban en cuatro clases y solo se ve una de ellas en cada caso afectado en particular. Los patrones que se reconocen microscópicamente son el **tipo I**, que presenta infiltrados de macrófagos con bordes bien delimitados; el **tipo II**, similar al I pero que también muestra depósito de complemento (lo que indica un componente mediado por anticuerpos); el **tipo III**, con bordes no tan bien definidos y apoptosis de los oligodendrocitos, y el **tipo IV**, con pérdida no apoptótica de oligodendrocitos. Cuando las placas son quiescentes (**placas inactivas**), la inflamación desaparece en su mayor parte y tras de sí deja poca o ninguna mielina. En su lugar, se ve proliferación de astrocitos y gliosis prominentes.

Características clínicas

La evolución de la EM es variable, pero habitualmente se aprecian múltiples *recaídas* seguidas de episodios de *remisión*. La recuperación durante las remisiones no suele ser completa, por lo que, con el tiempo, se produce una acumulación de defectos neurológicos gradual y, a menudo, escalonada. En los estudios de imagen se ha demostrado que, a menudo, se encuentran más lesiones en los cerebros de los pacientes con EM de lo que cabría esperar a partir de la exploración clínica, y que las mismas pueden aparecer y desaparecer con mayor frecuencia de lo que se pensaba. Pueden verse cambios en la función cognitiva, pero, con frecuencia, son mucho más leves que las demás deficiencias. En cualquier paciente dado es difícil predecir cuándo se producirá la siguiente recaída. La mayoría de los tratamientos actuales, con los que se pretende controlar la respuesta inmunitaria, tienen como objetivo disminuir la frecuencia e intensidad de las recaídas, y no tanto lograr la recuperación de la función perdida.

El LCR de los pacientes con EM muestra una concentración de proteínas ligeramente elevada, con una mayor proporción de inmunoglobulinas. En un tercio de los casos se aprecia una pleocitosis moderada. Cuando se estudian las inmunoglobulinas con mayor detalle, suelen identificarse *bandas oligoclonales*. Esos anticuerpos se dirigen contra varios objetivos antigénicos y pueden usarse como marcadores de actividad de la enfermedad. Aunque los linfocitos B están claramente implicados en la patogenia de la EM, se desconoce la contribución de esos característicos anticuerpos al proceso patológico.

Otras enfermedades desmielinizantes adquiridas

La desmielinización producida por mecanismos inmunitarios puede producirse después de varias enfermedades infecciosas sistémicas, incluidas algunas enfermedades víricas relativamente leves que parecen estar relacionadas con la diseminación directa de los agentes infecciosos al sistema nervioso. Por el contrario, se cree que las células inmunitarias que responden a los antígenos asociados a patógenos provocan reacciones cruzadas frente a los antígenos de mielina y ocasionan el daño de la misma.

Hay dos patrones generales de reacciones autoinmunitarias postinfecciosas a la mielina que, a diferencia de la EM, se asocian a enfermedades monofásicas de inicio agudo. En la *encefalomielitis diseminada aguda* los síntomas habitualmente aparecen 1-2 semanas después de la infección antecedente y no son localizadores (cefalea, obnubilación y coma), al contrario que los hallazgos focales de la EM. Los síntomas evolucionan con rapidez y la enfermedad es mortal hasta en el 20% de los casos. En los pacientes restantes se consigue una recuperación completa. La *encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda* es un trastorno relacionado más devastador que suele afectar a adultos jóvenes y niños.

La *neuromielitis óptica* (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta, principalmente, a los nervios ópticos y a la médula espinal. En el pasado se concebía como una forma de EM con regiones anatómicas estereotípicas de sensibilidad, pero en la actualidad sabemos que se trata de un trastorno autoinmunitario mediado por anticuerpos. La presencia de estos frente a la acuaporina 4 del canal de agua es tanto diagnóstica como patógena.

La *mielinólisis pontina central* es un proceso no inmunitario que se caracteriza por pérdida de mielina que afecta al centro de la protuberancia, con mayor frecuencia después de una corrección rápida de una hiponatremia. El mecanismo de la lesión de las células de la oligodendroglía es desconocido, pero podría estar relacionado con el edema inducido por cambios bruscos de la presión osmótica. Se produce en varias situaciones clínicas, como el alcoholismo o un desequilibrio electrolítico u osmolar grave. Aunque la lesión más característica tiene lugar en la protuberancia, se pueden encontrar lesiones similares en

otras partes del cerebro. Debido a la afectación de las fibras de la protuberancia que transportan señales hacia las neuronas motoras en la médula espinal, es frecuente que los pacientes presenten una cuadriplejía de evolución rápida.

Como se ha comentado antes, la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (LMP) es una enfermedad desmielinizante que se produce después de la reactivación del virus JC en pacientes inmunodeprimidos.

Leucodistrofias

Las *leucodistrofias* son un ejemplo de enfermedades dismielinizantes hereditarias en las que los síntomas clínicos derivan de anomalías en la síntesis o en la degradación de la mielina. Algunos de esos trastornos están relacionados con enzimas lisosómicas, mientras que otros afectan a enzimas peroxisómicas. Unos pocos se asocian a mutaciones de las proteínas de la mielina. La mayoría de ellos siguen un patrón de herencia autosómico recesivo, aunque también se presentan casos ligados al cromosoma X (tabla 22-1).

MORFOLOGÍA

Gran parte del cambio patológico que se produce en la leucodistrofia se detecta en la sustancia blanca, que presenta anomalías difusas tanto en el color (gris y translúcido) como en el volumen (disminuido). Al inicio de la evolución se puede ver la afectación parcheada en algunas enfermedades, mientras que otras tienen predilección por la afectación del lóbulo occipital. Sin embargo, al final, se afecta prácticamente toda la sustancia blanca y, con su pérdida, el cerebro se vuelve atrófico, los ventrículos aumentan de tamaño y es posible identificar cambios secundarios en la sustancia gris. La pérdida de mielina provoca infiltración de los macrófagos que, a menudo, terminan cargados de lípidos. Algunas de estas enfermedades también muestran inclusiones específicas debidas a la acumulación de algunos lípidos en particular.

Tabla 22-1 Leucodistrofias más importantes

Trastorno metabólico	Modo de herencia	Anomalía
Leucodistrofia metacromática	AR	Deficiencia de arilsulfatasa A
Enfermedad de Krabbe	AR	Deficiencia de galactocerebrósido β-galactosidasa
Adrenoleucodistrofia	AR, X	Defectos en peroxisomas; concentraciones de ácidos grasos de cadena muy larga elevadas
Enfermedad de Canavan	AR	Deficiencia de aspartoacilasa
Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher	X	Mutaciones en proteína proteolipídica
Enfermedad de desvanecimiento de la sustancia blanca	AR	Factor de inicio de la traducción; relación poco clara con la mielina
Enfermedad de Alexander	AR	Mutaciones en la proteína ácida fibrilar de la glía

AR, autosómica recesiva; X, ligada al cromosoma X.

Características clínicas

Cada una de las distintas leucodistrofias tiene su presentación clínica característica y la mayoría de ellas pueden diagnosticarse con métodos genéticos o bioquímicos. A pesar de las diferencias existentes en los mecanismos subyacentes, las leucodistrofias comparten muchas características debido a su objetivo común, la mielina. Los niños afectados son normales al nacer, pero comienzan a perder los hitos del desarrollo durante la primera y la segunda infancias. La afectación difusa de la sustancia blanca provoca el deterioro de las habilidades motoras, espasticidad, hipotonía o ataxia. En general, la deficiencia y la evolución clínica serán más graves cuanto más temprana sea la edad de inicio.

RESUMEN

Enfermedades primarias de la mielina

- Debido al papel fundamental que desempeña la mielina en la conducción nerviosa, las enfermedades de la mielina pueden provocar defectos neurológicos diseminados y graves.
- Las enfermedades de la mielina se pueden agrupar en *enfermedades desmielinizantes* (en las que la mielina normal se degrada por motivos inadecuados —a menudo en procesos inflamatorios—) y *enfermedades dismielinizantes* (entre los trastornos metabólicos se encuentran las leucodistrofias, en las que existen anomalías en la estructura de la mielina o en su ciclo metabólico).
- La EM, una enfermedad desmielinizante autoinmunitaria, es el trastorno más frecuente de la mielina. Afecta a adultos jóvenes. A menudo sigue una evolución remitente-recidivante, con defectos neurológicos que van acumulándose progresivamente.
- Otras formas menos frecuentes de desmielinización de mecanismo inmunitario aparecen después de infecciones, con cuadros más agudos.

TRASTORNOS METABÓLICOS Y TÓXICOS ADQUIRIDOS

Las enfermedades metabólicas tóxicas y adquiridas son causas relativamente frecuentes de enfermedades neurológicas. Debido a sus elevadas demandas metabólicas, el cerebro es particularmente vulnerable a las enfermedades nutricionales y a las alteraciones del estado metabólico. Sorprendentemente, aunque cabría esperar que las alteraciones metabólicas afectasen a todo el cerebro uniformemente, existe una gran variedad de presentaciones clínicas muy diferentes como consecuencia de las características únicas o de los requerimientos de las distintas regiones anatómicas. A continuación, se describen algunos de los tipos de lesión más frecuentes, en particular los que presentan distintos patrones de daño.

Enfermedades nutricionales

Deficiencia de tiamina. Además de los efectos sistémicos de la deficiencia de tiamina (*beriberi*), también se puede presentar un cuadro de inicio agudo con confusión, anomalías del movimiento ocular y ataxia —un síndrome denominado *encefalopatía de Wernicke*—. El tratamiento con tiamina puede revertir estos defectos. Si no se trata la fase aguda, a continuación se presentan alteraciones importantes de la memoria, irreversibles en su mayor parte (síndrome de Korsakoff). Como ambos síndromes

están estrechamente relacionados, a menudo se aplica el término *síndrome de Wernicke-Korsakoff*.

Este síndrome es particularmente frecuente en casos de alcoholismo crónico, pero también puede encontrarse en pacientes con deficiencia de tiamina como consecuencia de trastornos gástricos, incluidos el carcinoma y la gastritis crónica, o por vómitos persistentes.

MORFOLOGÍA

La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por focos de hemorragia y necrosis, en particular en los cuerpos mamilares, pero también en zonas adyacentes a los ventrículos, especialmente el tercero y el cuarto. A pesar de la presencia de necrosis, se aprecia la conservación relativa de muchas de las neuronas en esas estructuras. Las lesiones iniciales muestran capilares dilatados con células endoteliales prominentes y evolucionan a hemorragia. A medida que se resuelven las lesiones, el espacio quístico aparece lleno de macrófagos cargados con hemosiderina. Las lesiones del núcleo dorsal medial del tálamo parecen correlacionarse con las alteraciones de la memoria en el síndrome de Korsakoff.

Deficiencia de vitamina B₁₂. Además de la anemia perniciosa, la deficiencia de vitamina B₁₂ puede provocar defectos neurológicos asociados a cambios en la médula espinal, que, en conjunto, se denominan *degeneración combinada subaguda de la médula espinal*, en la que, como su nombre indica, resultan afectados los tractos tanto ascendentes como descendentes de la misma. Los síntomas evolucionan en semanas. Los primeros signos clínicos corresponden a ataxia ligera, y adormecimiento y cosquilleo de las extremidades inferiores, que pueden evolucionar a debilidad espástica. En ocasiones, se produce incluso paraplejía completa. Un tratamiento rápido con reposición de vitaminas produce mejoría clínica, aunque la recuperación es mala si la paraplejía ya se ha desarrollado.

Trastornos metabólicos

Hay varias alteraciones sistémicas que pueden producir disfunción del SNC, aunque solo se describirán las asociadas a las concentraciones de la glucosa y la disfunción hepática.

Hipoglucemia. Como el cerebro necesita glucosa como sustrato para la producción de energía, los efectos celulares de la disminución de las concentraciones de glucosa se parecen, en general, a los de una hipoxia global. Las neuronas del hipocampo son particularmente susceptibles a sufrir una lesión por la hipoglucemia, mientras que las células de Purkinje del cerebelo se mantienen relativamente conservadas. Igual que sucede con la anoxia, la lesión puede extenderse a muchas áreas del cerebro si la concentración y la duración de la hipoglucemia son suficientemente intensas.

Hiperoglucemia. La hiperoglucemia es más frecuente en caso de diabetes mellitus mal controlada y se puede asociar a cetoacidosis o a coma hiperosmolar. Los pacientes desarrollan confusión, estupor y, finalmente, coma en relación con la deshidratación intracelular causada por el estado hiperosmolar. La hiperoglucemia debe corregirse gradualmente, ya que si se hace con rapidez puede provocar un edema cerebral importante.

Encefalopatía hepática. La disminución de la función hepática se puede asociar a una reducción del nivel de conciencia y, en ocasiones, coma. En los primeros estadios, los pacientes presentan un temblor característico en «aleteo» (asterixis) cuando extienden los brazos con las palmas mirando hacia el observador. Las altas

concentraciones de amoníaco, que, en condiciones normales, el hígado elimina a través del ciclo de la urea, provocan, junto a inflamación e hiponatremia, variaciones en la función cerebral. Como solo es uno de los factores contribuyentes, las concentraciones de amoníaco varían mucho en los pacientes sintomáticos. Dentro del SNC, el metabolismo del amoníaco solo tiene lugar en los astrocitos mediante la acción de la glutamina sintetasa, y los astrocitos de la corteza y los ganglios de la base se vuelven tumefactos y con núcleos pálidos en caso de que exista hiperamoniemia (en cuyo caso se denominan *células de Alzheimer de tipo II*).

Trastornos tóxicos

La lista de toxinas que afectan al cerebro es muy larga. Entre las categorías principales de sustancias neurotóxicas se encuentran los *metales*, como el plomo (que a menudo causa una encefalopatía difusa), el arsénico y el mercurio; *agentes químicos industriales*, como los organofosforados (en pesticidas) y el metanol (que causa ceguera por daños en la retina), y *contaminantes medioambientales*, como el monóxido de carbono (que provoca hipoxia en combinación con la lesión selectiva del globo pálido).

El *etanol* tiene varios efectos en el cerebro. Aunque la intoxicación aguda es reversible, la ingestión excesiva puede dar lugar a importantes trastornos metabólicos, incluidas la tumefacción cerebral y la muerte. La exposición crónica al alcohol produce disfunción cerebelosa en el 1% de los casos, con ataxia troncal, marcha inestable y nistagmo, asociado a atrofia en el vermis anterior del cerebelo.

La *radiación ionizante*, que habitualmente se utiliza para tratar los tumores intracraneales, puede causar signos y síntomas de rápida evolución, como cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila, incluso meses o años después de la irradiación. Las regiones afectadas del cerebro muestran extensas zonas de necrosis coagulativa, edema adyacente y vasos sanguíneos con paredes engrosadas que contienen un material intramural similar a la fibrina.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades degenerativas del SNC son trastornos que se caracterizan por degeneración celular de subgrupos de neuronas que habitualmente están relacionados con la funcionalidad más que con su localización física en el cerebro. Muchos de esos trastornos se asocian a la acumulación de proteínas anómalas que se utilizan como marcadores histológicos de determinados trastornos (tabla 22-2). Una pregunta importante que aún no ha sido respondida es por qué esas proteínas anómalas tienden a acumularse en determinados tipos concretos de neuronas, a las que afectan preferentemente, ya que las proteínas afectadas suelen expresarse de forma generalizada en todo el sistema nervioso.

Se supone que las diferencias sutiles que existen entre los subtipos de neuronas explican por qué algunas neuronas resultan afectadas en cada trastorno específico. Comprensiblemente, las manifestaciones clínicas de las enfermedades degenerativas dependen del patrón de disfunción neuronal: las que afectan a las neuronas corticales cerebrales dan lugar a pérdida de memoria, alteraciones del lenguaje, perspicacia y planificación, todos los componentes de la demencia; las que afectan a las neuronas de los ganglios de la base provocan trastornos del movimiento; las que afectan al cerebelo causan ataxia, y las que afectan a las neuronas motoras producen debilidad. Aunque muchas enfermedades degenerativas tienen objetivos primarios, otras regiones cerebrales a menudo resultan alteradas en fases más avanzadas de la enfermedad. Por tanto, mientras que la enfermedad de Huntington (EH) con frecuencia presenta trastornos del movimiento como síntoma temprano, la afectación cortical posterior determina el desarrollo de cambios

Tabla 22-2 Inclusiones de proteínas en las enfermedades degenerativas

Enfermedad	Proteína	Localización
Enfermedad de Alzheimer	Aβ Tau	Extracelular Neuronas
Degeneración lobular frontotemporal	Tau	Neuronas
Parálisis supranuclear progresiva	Tau	Neuronas y glía
Degeneración corticobasal	Tau	Neuronas y glía
Enfermedad de Parkinson	α-sinucleína	Neuronas
Atrofia de múltiples sistemas	α-sinucleína	Glía y algunas neuronas
Degeneraciones lobulares frontotemporales	TDP-43	Neuronas
Esclerosis lateral amiotrófica	TDP-43 SOD-1 (enfermedad familiar)	Neuronas Neuronas
Enfermedad de Huntington	Huntingtina	Neuronas
Ataxias espinocerebelosas	Ataxinas (varias)	Neuronas

Aβ, amiloide β; SOD-1, superóxido dismutasa 1; TDP-43, proteína de unión al ADN TAR 43.

cognitivos. La *demencia* se define como el desarrollo de deterioro de la memoria y otros defectos cognitivos de gravedad suficiente como para que la capacidad de la persona de funcionar como lo hacía previamente disminuya, a pesar de mantener un grado de conciencia normal. Aparece durante el desarrollo de muchas enfermedades neurodegenerativas y también puede acompañar a muchas otras entidades que dañan la corteza cerebral (tabla 22-3). A medida que la población envejece, la demencia se convierte en un problema de salud pública cada vez más importante.

Tabla 22-3 Algunas causas de demencia o deterioro cognitivo

Trastornos neurodegenerativos primarios
Enfermedad de Alzheimer Degeneración del lóbulo frontotemporal Demencia con cuerpos de Lewy Enfermedad de Huntington Ataxia espinocerebelosa (ciertas formas)
Infecciones
Enfermedad por priones Trastorno neurocognitivo asociado al VIH Leucoencefalopatía multifocal progresiva Encefalitis vírica Neurosífilis Meningitis crónica
Enfermedades vasculares y traumáticas
Infarto cerebral multifocal Enfermedad cerebrovascular hipertensiva grave Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infarto subcortical y leucoencefalopatía (CADASIL, del inglés <i>cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction and leucoencephalopathy</i>) Encefalopatía traumática crónica
Enfermedades metabólicas y nutricionales
Deficiencia de tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff) Deficiencia de vitamina B ₁₂ Deficiencia de niacina (pelagra) Enfermedades endocrinas
Otros
Tesaurismosis neuronales Lesión tóxica (por mercurio, plomo, manganeso, bromuros, otros)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Enfermedad de Alzheimer

La EA es la causa más frecuente de demencia en la población anciana. Suele manifestarse con el inicio insidioso del deterioro de la función intelectual superior, así como con la alteración del estado de ánimo y del comportamiento. Más tarde, evoluciona a desorientación, pérdida de memoria y afasia, hallazgos que son indicativos de una importante disfunción cortical, y pasados otros 5-10 años el paciente acaba presentando una discapacidad profunda y se queda mudo e inmóvil. Normalmente, la muerte se produce por una neumonía intercurrente u otras infecciones. La edad es un importante factor de riesgo de EA. La incidencia es del 3% en personas de 65-74 años de edad, del 19% en los de 75-84 años y del 47% en los mayores de 84 años. La mayoría de los casos de EA son esporádicos, pero al menos el 5-10% son familiares. Los casos esporádicos se presentan raras veces antes de los 50 años de edad, pero en algunas formas hereditarias se observa un inicio precoz.

PATOGENIA

El estudio de las formas familiares de EA apoya un modelo en el que un péptido denominado amiloide β , o $A\beta$, se acumula

en el cerebro a lo largo del tiempo e inicia una cadena de acontecimientos que desembocan en la EA. El $A\beta$ se crea cuando la proteína transmembranosa precursora de la proteína amiloide (APP) es escindida secuencialmente por las enzimas conversoras del $A\beta$ (BACE) y γ -secretasa (fig. 22-24). La APP también puede ser escindida por una α -secretasa y una γ -secretasa, que liberan un péptido diferente que no es patógeno. Las mutaciones en APP o en los componentes de la γ -secretasa (presenilina 1 o 2) provocan EA familiar al aumentar la velocidad a la que se genera el $A\beta$. El gen APP se localiza en el cromosoma 21 y el riesgo de EA también es mayor en los casos que tienen una copia adicional de dicho gen, como los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) y personas con duplicaciones intersticiales pequeñas de APP. Cabe suponer que, por este motivo, se produzcan mayores cantidades de $A\beta$. El otro factor de riesgo genético mayor es una variante de la apolipoproteína E denominado $\epsilon 4$ (ApoE4). Cada alelo de ApoE4 que esté presente cuadruplica el riesgo de presentar EA y también parece reducir la edad de inicio. Se desconoce la forma en que la ApoE4 influye en la acumulación de $A\beta$; puede aumentar la agregación o el depósito de $A\beta$ o disminuir su eliminación.

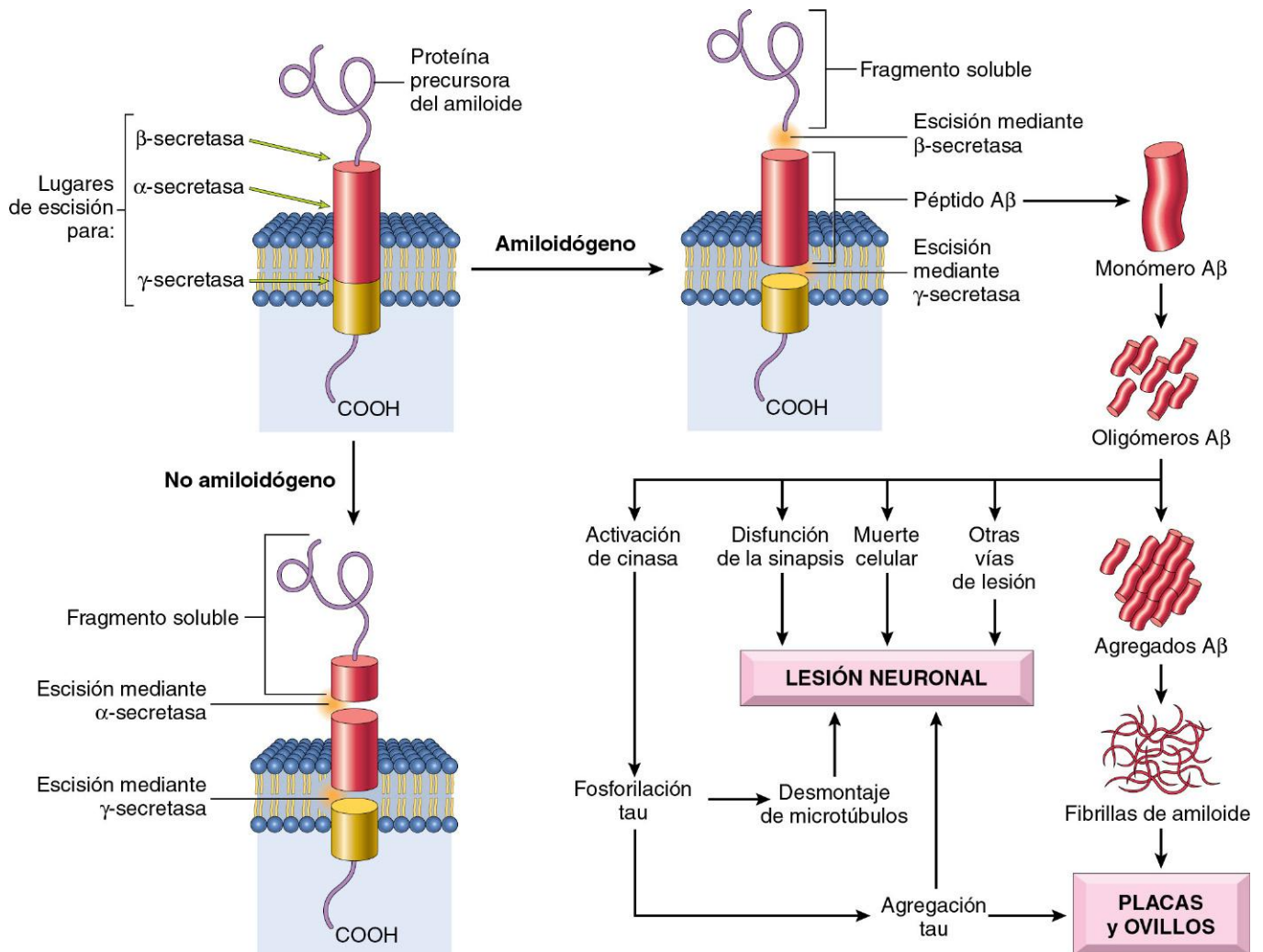


Figura 22-24 Producción del péptido $A\beta$ y consecuencias en la enfermedad de Alzheimer. La escisión de la proteína precursora del amiloide por α -secretasa y γ -secretasa produce un péptido soluble inocuo, mientras que la escisión de la proteína precursora del amiloide mediante la enzima conversora del amiloide β (BACE) y la γ -secretasa libera péptidos $A\beta$, que forman agregados patógenos, y contribuyen a las placas y ovillos característicos de la enfermedad de Alzheimer.

Los depósitos grandes de A β son una característica de la EA en estadio terminal, pero los agregados pequeños de A β también pueden ser patógenos, ya que alteran la neurotransmisión y son tóxicos para las neuronas y las terminaciones sinápticas. Los depósitos grandes, en forma de placas, también provocan la muerte neuronal y una respuesta inflamatoria local que puede dar lugar a un mayor daño celular, al mismo tiempo que pueden alterar la comunicación entre regiones debido a los efectos mecánicos en los axones y las dendritas.

La presencia de A β también provoca hiperfosforilación de la proteína tau de unión a los microtúbulos neuronales. Este aumento del grado de fosforilación causa la redistribución de la proteína tau desde los axones hacia las dendritas y los cuerpos celulares, donde se agrega en ovillos y contribuye también a la disfunción neuronal y a la muerte celular.

MORFOLOGÍA

El examen macroscópico del cerebro muestra un grado variable de atrofia cortical, lo que provoca un ensanchamiento de los surcos cerebrales que es más pronunciado en los lóbulos frontal, temporal y parietal. Cuando la atrofia es significativa, se produce un aumento de tamaño compensador de los ventrículos (hidrocefalia *ex vacuo*). Microscópicamente, la EA se diagnostica por la presencia de **placas** (una lesión extracelular) y **ovillos neurofibrilares** (una lesión intracelular) (fig. 22-25). Como estas lesiones también se pueden presentar en menor grado en los cerebros de ancianos sin demencia, los criterios actuales para el diagnóstico de la EA se basan en una combinación de características clínicas y anatomopatológicas. La afectación progresiva de distintas partes del cerebro es bastante constante: los cambios patológicos (específicamente, placas, ovillos y la pérdida neuronal y reacción glial que conllevan) son evidentes, primero, en la corteza entorrinal, después en la formación del hipocampo y en el isocórtex, y, finalmente, en el neocórtex. La tinción con plata y los métodos inmunohistoquímicos son muy útiles para evaluar la carga real de las lesiones.

Las **placas neuríticas** son colecciones esféricas focales consistentes en prolongaciones neuríticas dilatadas y tortuosas (axones distróficos) que se tiñen con plata, a menudo alrededor de un núcleo amiloide central (fig. 22-25, A). El tamaño de esas placas varía desde 20 hasta 200 μm de diámetro. En su periferia

se ven células de la microglia y astrocitos reactivos. Pueden encontrarse en el hipocampo y la amígdala, así como en el neocórtex, si bien las cortezas primarias motoras y sensitivas suelen estar relativamente conservadas hasta etapas finales de la enfermedad. El núcleo de amiloide contiene A β (fig. 22-25, B). También pueden verse depósitos de A β sin una reacción neurítica circundante; estas lesiones se denominan **placas difusas** y habitualmente se encuentran en la corteza cerebral superficial, los ganglios de la base y la corteza del cerebelo, y pueden representar un estadio inicial del desarrollo de las placas.

Los **ovillos neurofibrilares** son haces de filamentos helicoidales pareados que se pueden ver como estructuras fibrilares basófilas en el citoplasma de las neuronas que desplazan o rodean el núcleo. Los ovillos pueden persistir después de que mueran las neuronas, convirtiéndose en una forma de patología extracelular. Habitualmente es posible identificarlos en las neuronas corticales, especialmente en la corteza entorrinal, y también en las células piramidales del hipocampo, en la amígdala, en el prosencéfalo basal y en los núcleos del rafe. Un componente principal de los filamentos helicoidales pareados es una **tau** hiperfosforilada anómala (fig. 22-25, C). Los ovillos no son específicos de la EA y también se encuentran en otras enfermedades degenerativas.

Degeneración del lóbulo frontotemporal

Otra categoría mayor en las enfermedades que causan demencia es la denominada *degeneración del lóbulo frontotemporal* (DLFT). Estos trastornos comparten las características clínicas (deterioro progresivo del lenguaje y cambios de personalidad) propias de la degeneración y de la atrofia de los lóbulos temporal y frontal. Habitualmente, estos síndromes clínicos se denominan *demencias frontotemporales*. Cuando el lóbulo frontal soporta la mayor parte de la carga de la enfermedad, se producen cambios conductuales que, a menudo, dominan el cuadro, mientras que cuando la enfermedad comienza en el lóbulo temporal, los problemas del lenguaje se convierten en el síntoma de presentación. Esos síntomas preceden a las alteraciones de la memoria, lo que ayuda a distinguir estas entidades de la EA a partir de la expresión clínica.

En el examen macroscópico se aprecia atrofia del cerebro que afecta predominantemente a los lóbulos frontal y temporal. Se encuentran distintos subgrupos caracterizados por inclusiones neuronales en las regiones afectadas. En algunos casos, las in-

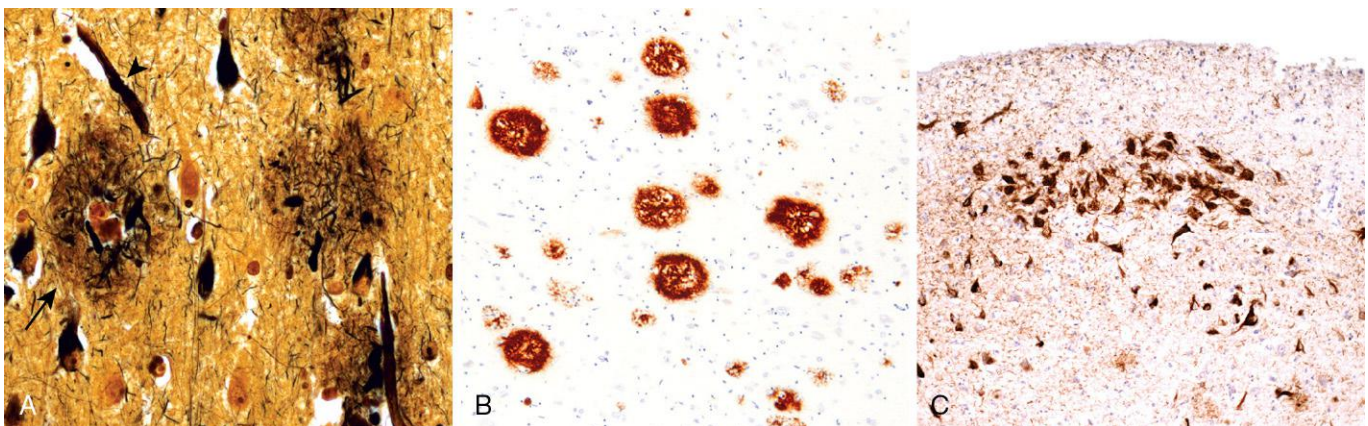


Figura 22-25 Enfermedad de Alzheimer. **A.** Las placas (*flecha*) contienen un núcleo central de amiloide y una región circundante de axones distróficos (tinción de Bielschowsky). **B.** Tinción inmunohistoquímica para amiloide β (A β). El péptido está presente en el núcleo de las placas y también en la región circundante. **C.** Las neuronas contienen ovillos teñidos con un anticuerpo específico para tau.

clusiones definitivas contienen tau (DLFT-tau), pero la configuración de las inclusiones tau difiere de la que se observa en los ovillos de EA que contienen tau. En ocasiones, las DLFT-tau se deben a mutaciones del gen que codifica la tau. Un subtipo bien conocido de la DLFT-tau es la *enfermedad de Pick*, que se asocia a inclusiones lisas y redondas que se conocen como *cuerpos de Pick*. La otra forma principal de DLFT se caracteriza por agregados que contienen la proteína de unión al ácido desoxirribonucleico (ADN)/ribonucleico (ARN) TDP-43 (DLFT-TDP43). Esta forma de DLFT se asocia a deterioro cognitivo que afecta predominantemente al lóbulo frontal. En ocasiones, se debe a mutaciones en el gen que codifica TDP-43, que también se encuentra mutado en un subgrupo de casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA; descrita más adelante).

Enfermedad de Parkinson

El *parkinsonismo* es un síndrome clínico que se caracteriza por temblor, rigidez, bradicinesia e inestabilidad. Esos tipos de alteraciones motoras pueden verse en varias enfermedades que dañan las neuronas dopaminérgicas, cuyas prolongaciones se proyectan desde la sustancia negra al estriado. El parkinsonismo puede ser inducido mediante fármacos como antagonistas dopaminérgicos o toxinas que dañan selectivamente las neuronas dopaminérgicas. Entre las entidades neurodegenerativas, la mayoría de los casos de parkinsonismo se deben a la *enfermedad de Parkinson* (EP), que se asocia a inclusiones neuronales características que contienen α -sinucleína. Otras enfermedades en las que puede verse parkinsonismo son la *atrofia sistémica múltiple* (ASM), en el que los agregados de α -sinucleína se encuentran en los oligodendrocitos, la *parálisis supranuclear progresiva* (PSP) y la *degeneración corticobasal* (DCB), que se asocian a inclusiones que contienen tau en neuronas y células de la glía, y *parkinsonismo postencefalítico*, que se relacionó con la pandemia de gripe de 1918.

PATOGENIA

Aunque la EP es esporádica en la mayoría de los casos, también existen formas tanto autosómicas dominantes como recesivas. Las mutaciones puntuales y las duplicaciones del gen que codifican la α -sinucleína, una proteína implicada en la transmisión sináptica, dan lugar a la EP autosómica dominante. La característica diagnóstica de la enfermedad —el cuerpo de Lewy—, incluso en la EP esporádica, es una inclusión que contiene α -sinucleína. Se desconoce la relación entre la α -sinucleína y la

patogenia de la enfermedad, pero otras formas genéticas de la EP aportan algunos indicios. Otros dos locus génicos causantes que codifican las proteínas parkina, una ligasa ubiquitina E3, y UCHL-1, una enzima implicada en el reciclado de la ubiquitina a partir de las proteínas dirigidas al proteosoma, indican que los defectos de la degradación de proteínas puede ser una parte importante en la patogenia. Otro indicio atractivo deriva de la asociación entre la EP con mutaciones en una proteína cinasa llamada LRRK2. El examen histopatológico de los casos asociados a mutaciones de LRRK2 puede mostrar la presencia de cuerpos de Lewy que contienen α -sinucleína o de ovillos que contienen tau. Finalmente, algunas formas de EP familiar se asocian a mutaciones en *PARK7* o *PINK1*, dos genes que parecen ser importantes para la función mitocondrial normal.

MORFOLOGÍA

En la autopsia, un hallazgo macroscópico típico es la palidez de la sustancia negra (fig. 22-26, A y B) y del *locus ceruleus*. Microscópicamente, se observan características como la pérdida de neuronas catecolaminérgicas pigmentadas en esas regiones asociadas a gliosis. En las neuronas residuales pueden verse **cuerpos de Lewy** (fig. 22-26, C). Se trata de inclusiones intracitoplásmicas eosinófilas, redondas o alargadas y aisladas o múltiples, que a menudo muestran un núcleo denso rodeado por un halo pálido. En el estudio ultraestructural, los cuerpos de Lewy están constituidos por filamentos finos densamente enrollados en el núcleo, pero laxos en el borde, compuestos por α -sinucleína y otras proteínas, incluidos los neurofilamentos y la ubiquitina. El otro hallazgo histopatológico importante son los **axones de Lewy**, axones distróficos que también contienen agregados anómalos de α -sinucleína.

Como se deduce a partir de la aparición de una amplia variedad de defectos neurológicos en la EP, la tinción inmunohistoquímica para la α -sinucleína resalta la presencia de cuerpos y axones de Lewy más sutiles en muchas regiones cerebrales fuera de la sustancia negra y en neuronas no dopaminérgicas. Esas lesiones aparecen primero en el bulbo raquídeo y después en la protuberancia, antes de que la afectación de la sustancia negra sea apreciable. Y, como se deduce por la demencia, los cuerpos y axones de Lewy aparecen, finalmente, en la corteza cerebral y en las áreas subcorticales, incluidas las células colinérgicas del núcleo de la base de Meynert y la amígdala.

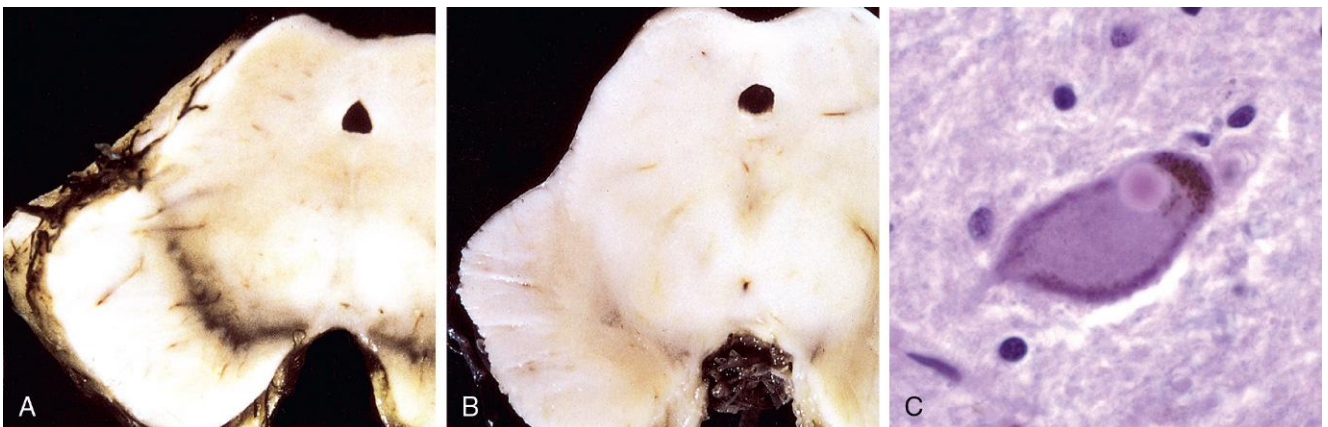


Figura 22-26 Enfermedad de Parkinson. **A.** Sustancia negra normal. **B.** Sustancia negra despigmentada en la enfermedad de Parkinson idiopática. **C.** Cuerpo de Lewy en una neurona de la sustancia negra, que se tiñe rosa.

Características clínicas

Habitualmente, la EP se manifiesta como un trastorno del movimiento en ausencia de exposición tóxica u otra etiología conocida. La enfermedad suele evolucionar a lo largo de 10-15 años y, finalmente, ocasiona un enlentecimiento motor intenso hasta provocar una inmovilidad casi total. La muerte se produce como consecuencia de una infección intercurrente o un traumatismo debido a las frecuentes caídas motivadas por la inestabilidad postural.

Los síntomas relacionados con el movimiento en la EP responden inicialmente a la L-dihidroxitifenilalanina (L-DOPA), pero este tratamiento no frena la progresión de la enfermedad. Con el tiempo, la L-DOPA va perdiendo su eficacia y comienza a causar fluctuaciones de la función motora, que se convierten en fuente de problemas.

Aunque el trastorno del movimiento asociado a la pérdida de la vía dopaminérgica nigroestriada es una característica importante de la EP, es evidente que la enfermedad presenta otras manifestaciones clínicas y patológicas más extensas. Se pueden encontrar lesiones en el tronco del encéfalo (en el núcleo motor dorsal del vago y en la formación reticular) antes de que la sustancia negra resulte afectada, lo que es compatible con los resultados de estudios clínicos que demuestran que la disfunción autónoma y los trastornos de la conducta a menudo aparecen antes que los problemas motores. La demencia, habitualmente con una evolución leve fluctuante y alucinaciones, aparece en muchos de los pacientes y se atribuye a la afectación de la corteza cerebral. Cuando la demencia se desarrolla en el primer año tras el inicio de los síntomas motores, se denomina *demencia con cuerpos de Lewy* (DCL).

Enfermedad de Huntington

La EH es un trastorno del movimiento autosómico dominante que se asocia a la degeneración del estriado (caudado y putamen). El trastorno del movimiento es coreiforme (a modo de danza), con movimientos espasmódicos aumentados e involuntarios que afectan a todas las partes del cuerpo. Es típico el movimiento de contorsión de las extremidades. *La enfermedad es implacablemente progresiva y provoca la muerte después de una evolución media de unos 15 años.* Entre los primeros síntomas cognitivos se encuentran la pérdida de memoria y los trastornos del pensamiento y del afecto, y puede evolucionar a una demencia grave. Dentro de esos cambios conductuales precoces, la EH comporta un aumento del riesgo de suicidio.

PATOGENIA

La EH se debe a **expansiones por repetición del nucleótido CAG** en un gen localizado en el cromosoma 4p16.3 que codifica la proteína huntingtina. Los alelos normales contienen entre 11 y 34 copias de la repetición. En los alelos que causan la enfermedad, el número de repeticiones aumenta, en ocasiones hasta varios cientos. Existe una correlación importante entre genotipo y fenotipo, y la enfermedad debuta más temprano cuanto mayor sea el número de repeticiones. No obstante, la evolución ya no depende de la longitud de la repetición cuando aparecen los síntomas. El aumento de las expansiones de las repeticiones patológicas de CAG se puede producir durante la espermatogénia, por lo que la transmisión paterna se puede asociar a un inicio más temprano en la siguiente generación, un fenómeno que se conoce como **anticipación** (v. capítulo 6).

La EH parece deberse a una mutación tóxica con ganancia de función relacionada, de alguna forma, con el tracto de poli-

glutamina ampliado de la huntingtina. La proteína mutante es sometida a ubiquitinación y proteólisis, lo que da lugar a fragmentos que pueden formar agregados intranucleares de gran tamaño. Igual que sucede en otras enfermedades degenerativas, los agregados más pequeños de los fragmentos de la proteína anómala parecen ser los agentes tóxicos fundamentales. Esos pueden secuestrar a los factores de transcripción, alterar las vías de degradación de la proteína, perturbar la función mitocondrial o alterar la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). También es probable que algunas combinaciones de todas esas alteraciones contribuyan a la patología de la EH.

MORFOLOGÍA

En el examen macroscópico, el cerebro es pequeño y muestra una atrofia del núcleo caudado muy llamativa y, en ocasiones, del putamen, aunque menos importante (fig. 22-27). Los cambios patológicos aparecen a lo largo del desarrollo de la enfermedad en dirección de medial a lateral en el caudado y de dorsal a ventral en el putamen. El globo pálido puede estar atrofiado de forma secundaria, y los ventrículos lateral y tercero están dilatados. Asimismo, es frecuente ver atrofia en el lóbulo frontal, no tan frecuentemente en el lóbulo parietal y, en ocasiones, en toda la corteza.

El examen microscópico muestra una pérdida importante de neuronas procedentes de las regiones afectadas del estriado. Las neuronas espinosas de tamaño mediano que liberan los neurotransmisores ácido γ -aminobutírico (GABA), encefalina, dinorfina y sustancia P son especialmente sensibles y desaparecen en las primeras fases de la enfermedad. También se observa gliosis fibrilar, que es más extensa que en la reacción habitual a la pérdida neuronal. Existe una correlación importante entre el grado de degeneración del estriado y la intensidad de los síntomas motores, así como una asociación entre la pérdida de neuronas corticales y la demencia. En las neuronas residuales del estriado y la corteza se encuentran inclusiones intranucleares que contienen agregados de la proteína huntingtina ubiquitinada (v. fig. 22-27, recuadro).

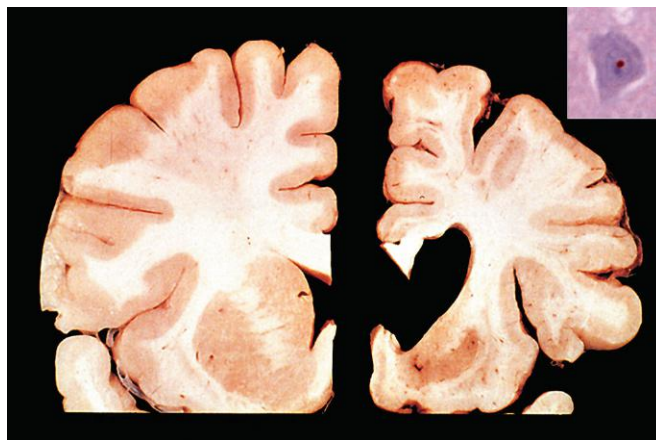


Figura 22-27 Enfermedad de Huntington. Hemisferio normal a la izquierda, comparado con el hemisferio con enfermedad de Huntington a la derecha, que muestra atrofia del estriado y dilatación ventricular. Recuadro. La inclusión intranuclear en una neurona cortical es intensamente inmunoreactiva para ubiquitina.

(Por cortesía del Dr. J.P. Vonsattel, Columbia University, New York, New York.)

Ataxias espinocerebelosas

Las ataxias espinocerebelosas (AEC) constituyen un grupo clínicamente heterogéneo de enfermedades que, a menudo, se deben a mutaciones por ampliación de repeticiones de trinucleótidos. Se distinguen entre sí por las diferencias en las mutaciones causantes, los patrones de herencia, la edad de inicio, y los signos y síntomas. Este grupo de enfermedades afecta en grado variable a la corteza cerebelosa, la médula espinal, otras regiones del cerebro y nervios periféricos. En consecuencia, los hallazgos clínicos consisten en combinaciones de ataxia cerebelosa y sensitiva, espasticidad y neuropatía periférica sensomotora. En las zonas afectadas, se aprecia la degeneración de las neuronas, a menudo sin cambios histopatológicos propios, y se asocia a gliosis leve. Otros síntomas clínicos que acompañan a la ataxia ayudan a distinguir los subtipos perfectamente definidos. Aunque se han identificado más de una docena de tipos genéticos diferentes de AEC, aún quedan muchos casos que no se pueden encuadrar en alguna de las formas ya caracterizadas.

Igual que sucede en la EH, varias formas de AEC (tipos 1, 2, 3, 6, 7 y 17 y atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana) se deben a expansiones por repetición de CAG que codifican los tractos de poliglutamina en varios genes. En esas formas de AEC se encuentran inclusiones intranucleares neuronales que contienen la proteína anómala, y se detecta una correlación inversa entre el grado de expansiones por repetición y la edad de inicio. Otras AEC se deben a expansiones por repetición de trinucleótidos en regiones no traducidas o a otros tipos de mutaciones.

La *ataxia de Friedreich* es un trastorno autosómico recesivo que, en general, se manifiesta en la primera década de la vida con ataxia durante la marcha, seguida de torpeza de las manos y disartria. La mayoría de los pacientes desarrollan pie cavo y cifosis, con una alta incidencia de enfermedad cardíaca y diabetes. Normalmente, la enfermedad se debe a una expansión por repeticiones del trinucleótido GAA en el gen que codifica la frataxina, una proteína que regula las concentraciones de hierro en la célula, en particular en las mitocondrias. La expansión por repeticiones disminuye las concentraciones de la proteína mediante el silenciamiento de la transcripción. Asimismo, se han descrito casos aislados en los que las mutaciones puntuales producen una proteína frataxina no funcional. La disminución de las concentraciones de frataxina provoca disfunción mitocondrial y aumento del daño oxidativo.

Esclerosis lateral amiotrófica

La *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA) es consecuencia de la muerte de neuronas motoras inferiores, en la médula espinal y en el tronco del encéfalo, y superiores (células de Betz), en la corteza motora. La pérdida de neuronas motoras inferiores provoca la denervación de los músculos, atrofia muscular («amiotrofia» de la afección), debilidad y fasciculaciones, mientras que la pérdida de las neuronas motoras superiores da lugar a paresia, hiperreflexia y espasticidad, junto a signo de Babinski. Otra consecuencia más de la pérdida de neuronas motoras superiores es la degeneración de los tractos corticoespinales de la porción lateral de la médula espinal («esclerosis lateral»). La sensibilidad suele estar conservada, pero se produce deterioro cognitivo, en ocasiones en forma de demencia frontotemporal.

La enfermedad afecta a los hombres con una frecuencia algo mayor que a las mujeres. Se manifiesta clínicamente hacia los 40 años de edad o más tarde, y normalmente empieza con una debilidad sutil asimétrica de la zona distal de la extremidad. La fuerza y la masa muscular disminuyen a medida que evoluciona la enfermedad, y aumenta la afectación del sistema motor y se producen contracciones involuntarias de unidades motoras aisladas, lo que se conoce como fasciculaciones. Finalmente, la enfermedad afecta

a los músculos respiratorios, por lo que provoca brotes repetidos de infección pulmonar, que son la causa habitual de la muerte. El equilibrio entre la afectación de las neuronas motoras superiores e inferiores puede variar, si bien ambas están afectadas en la mayoría de los pacientes. En algunos casos, la degeneración de los núcleos motores de la parte inferior del tronco del encéfalo se produce pronto y evoluciona con rapidez, un patrón de enfermedad que se conoce como ELA bulbar. Con este patrón de enfermedad, predominan las anomalías de la deglución y del habla.

PATOGENIA

Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el 5-10% son familiares, principalmente con herencia autosómica dominante. La enfermedad familiar comienza a edades más tempranas que la forma esporádica, pero ambas siguen una evolución clínica similar cuando aparecen los síntomas. Se ha implicado la participación de más de una docena de genes, pero la causa genética más frecuente (20% de los casos) son mutaciones del gen de la superóxido dismutasa, *SOD-1*, en el cromosoma 21. Se cree que tales mutaciones dan lugar a formas con plegamiento anómalo de la proteína *SOD-1*, que pueden desencadenar una respuesta frente a la proteína no plegada y provocar la muerte de las neuronas por apoptosis. Los dos genes causantes más frecuentes en segundo lugar codifican proteínas de unión al ADN/ARN, *TDP-43* y *FUS*. Se desconoce la forma en que estas causan enfermedad. Como ya se ha mencionado, las mutaciones de *TDP-43* también pueden causar DLFT o una enfermedad con características que se superponen tanto a las de la ELA como a las de la DLFT.

MORFOLOGÍA

Los cambios macroscópicos más llamativos se encuentran en las raíces anteriores de la médula espinal, que son finas y grises (y no blancas). En casos especialmente graves, es posible identificar una ligera atrofia de la circunvolución precentral (corteza motora). El examen microscópico muestra la reducción del número de neuronas en el asta anterior, siguiendo el recorrido de la médula espinal, asociada a gliosis reactiva y pérdida de las fibras mielínicas de la raíz anterior. En caso de afectación de los núcleos motores de los pares craneales, se encuentran hallazgos similares, excepto en los núcleos responsables de los músculos extraoculares, que están conservados, salvo en supervivientes a largo plazo. A menudo, las neuronas motoras inferiores residuales albergan inclusiones citoplasmáticas que contienen *TDP-43*, excepto en los casos en los que la causa subyacente es una mutación de *SOD-1*.

La muerte de las neuronas motoras superiores —un hallazgo que puede ser difícil de demostrar microscópicamente— da lugar a la degeneración de los tractos corticoespinales descendentes, que se observa con mayor facilidad en la médula espinal. Los músculos esqueléticos muestran atrofia neurógena tras la pérdida de la innervación por la muerte de las células del asta anterior.

RESUMEN

Enfermedades neurodegenerativas

- Las enfermedades neurodegenerativas causan síntomas que dependen del patrón de afectación cerebral. La enfermedad cortical suele manifestarse como cambios cognitivos,

alteraciones de la personalidad y alteraciones de memoria. Normalmente, las afecciones de los ganglios de la base se manifiestan como trastornos del movimiento.

- Muchas enfermedades neurodegenerativas afectan preferentemente a un conjunto primario de regiones cerebrales, pero otras zonas pueden verse afectadas más tarde, conforme avanza la enfermedad. Este proceso evolutivo puede cambiar el fenotipo de la enfermedad a lo largo del tiempo, como sucede con la aparición del deterioro cognitivo en personas afectadas inicialmente por el trastorno del movimiento en la EP.
- Muchas de las enfermedades neurodegenerativas se asocian a varios agregados de proteínas, que sirven como características de las entidades. Se desconoce si esas inclusiones y esos depósitos tan llamativos son mediadores fundamentales para la degeneración celular. Las formas familiares de estos trastornos se asocian a mutaciones de los genes que codifican esas proteínas o que controlan su metabolismo.

TUMORES

La incidencia anual de tumores en el SNC varía de 10 a 17 casos por cada 100.000 personas para los tumores intracraneales y de 1 a 2 por cada 100.000 habitantes en el caso de los tumores intramedulares. Entre la mitad y tres cuartas partes de los tumores son primarios, y el resto, metastásicos. Los del SNC suponen una proporción mayor entre los cánceres infantiles y son responsables de hasta el 20% de todos los tumores pediátricos. Las neoplasias del SNC en la infancia difieren de las encontradas en adultos, tanto por el subtipo histológico como por su localización. En la infancia, los tumores se desarrollan con mayor probabilidad en la fosa posterior. En los adultos, la mayoría de ellos son supratentoriales.

Los tumores del sistema nervioso tienen características exclusivas que los diferencian de los procesos neoplásicos que afecta a otras zonas del cuerpo.

- Esos tumores no siguen estadios premalignos o *in situ* detectables, como sucede con los carcinomas.
- Incluso las lesiones de bajo grado pueden infiltrar regiones extensas del cerebro y provocar defectos clínicos graves, imposibilidad de resección y peor pronóstico.
- La localización anatómica de la neoplasia puede influir en la evolución, con independencia de la clasificación histológica, debido a los efectos locales (p. ej., un meningioma benigno puede causar parada cardiorrespiratoria por compresión del bulbo raquídeo) o a la imposibilidad de proceder a su resección (p. ej., gliomas del tronco del encéfalo).
- Incluso los gliomas más malignos no se suelen diseminar fuera del SNC. Además de la infiltración local, el espacio subaracnoideo permite la diseminación a lugares distantes siguiendo el neuroeje.

Gliomas

Los gliomas son tumores del parénquima cerebral que, histológicamente, se clasifican en función de su parecido a diferentes tipos de células de la glía. Los tipos principales de tumores de la glía son los *astrocitomas*, los *oligodendrogliomas* y los *ependimomas*. Los tipos más frecuentes son muy infiltrantes, o «gliomas difusos», incluidas las formas astrocíticas, oligodendrogliales y mixtas. Por el contrario, los ependimomas tienden a formar masas sólidas.

Astrocitoma

Se reconocen varias categorías diferentes de tumores astrocíticos. La más frecuente es la de los astrocitomas difusos y pilocíticos. Cada tipo de astrocitoma tiene sus características histológicas, su distribución anatómica y características clínicas propias.

Astrocitoma difuso

Los astrocitomas difusos representan el 80% de los gliomas en el adulto. Son más frecuentes entre los 30 y los 60 años. Normalmente, se localizan en los hemisferios cerebrales. Los signos y síntomas de presentación más frecuentes son convulsiones, cefaleas y defectos neurológicos focales relacionados con la localización anatómica de la afectación. Muestran un espectro de diferenciación histológica que se correlaciona con la evolución clínica y el desenlace. A partir de las características histológicas, se clasifican en tres grupos: astrocitoma bien diferenciado (grado II/IV), astrocitoma anaplásico (grado III/IV) y glioblastoma (grado IV/IV), con un pronóstico cada vez más sombrío a medida que aumenta el grado.

Los astrocitomas bien diferenciados pueden mantenerse estacionarios durante varios años, pero evolucionan en algún momento. La supervivencia media supera 5 años. Finalmente, los pacientes presentan un deterioro clínico rápido que se correlaciona con la aparición de las características anaplásicas y con un crecimiento tumoral más rápido. Otros pacientes se presentan con el glioblastoma desde el inicio. El pronóstico es muy malo cuando aparecen las características histológicas de este tumor. Con tratamiento (resección, radioterapia y quimioterapia), la mediana de supervivencia es de solo 15 meses.

Los astrocitomas se asocian a varias mutaciones adquiridas que se agrupan en varias vías importantes. En el glioblastoma, las mutaciones con pérdida de función de las vías supresoras tumorales p53 y Rb, y las mutaciones con ganancia de función de las vías oncógenas PI3K tienen un papel esencial en la carcinogénesis. Sorprendentemente, las mutaciones que alteran la actividad enzimática de las dos isoformas de la enzima metabólica isocitrato deshidrogenasa (IDH1 e IDH2) son frecuentes en los astrocitomas de grado más bajo. En consecuencia, la inmunotinción de la forma mutada de IDH1 se ha convertido en una importante herramienta diagnóstica para evaluar la presencia de un astrocitoma de bajo grado en las muestras de biopsia.

MORFOLOGÍA

Los astrocitomas bien diferenciados son tumores grises infiltrantes mal definidos que expanden y distorsionan el cerebro, al que van infiltrando sin formar una masa definida (fig. 22-28, A). Macroscópicamente, siempre se observa infiltración que supera los márgenes visibles. En la superficie de corte, el tumor es firme o blando y gelatinoso, a veces con degeneración quística. En el glioblastoma, es característico encontrar variaciones en el aspecto macroscópico del tumor en las distintas regiones (fig. 22-28, B). Algunas áreas son firmes y blancas, otras son blandas y amarillas (como consecuencia de la necrosis tisular), y otras muestran regiones de degeneración quística y hemorragia.

Los astrocitomas bien diferenciados se caracterizan por un incremento leve o moderado del número de núcleos en las células de la glía, con pleomorfismo nuclear variable y un entramado denso interpuesto de prolongaciones de células astrocíticas positivas con la proteína gliofibrilar ácida (GFAP), las cuales confieren un aspecto fibrilar al fondo. El tránsito entre el tejido neoplásico y el normal es indiferenciado, y pueden verse células tumorales infiltrando el tejido normal a muchos centímetros de la lesión principal. Los astrocitomas anaplásicos

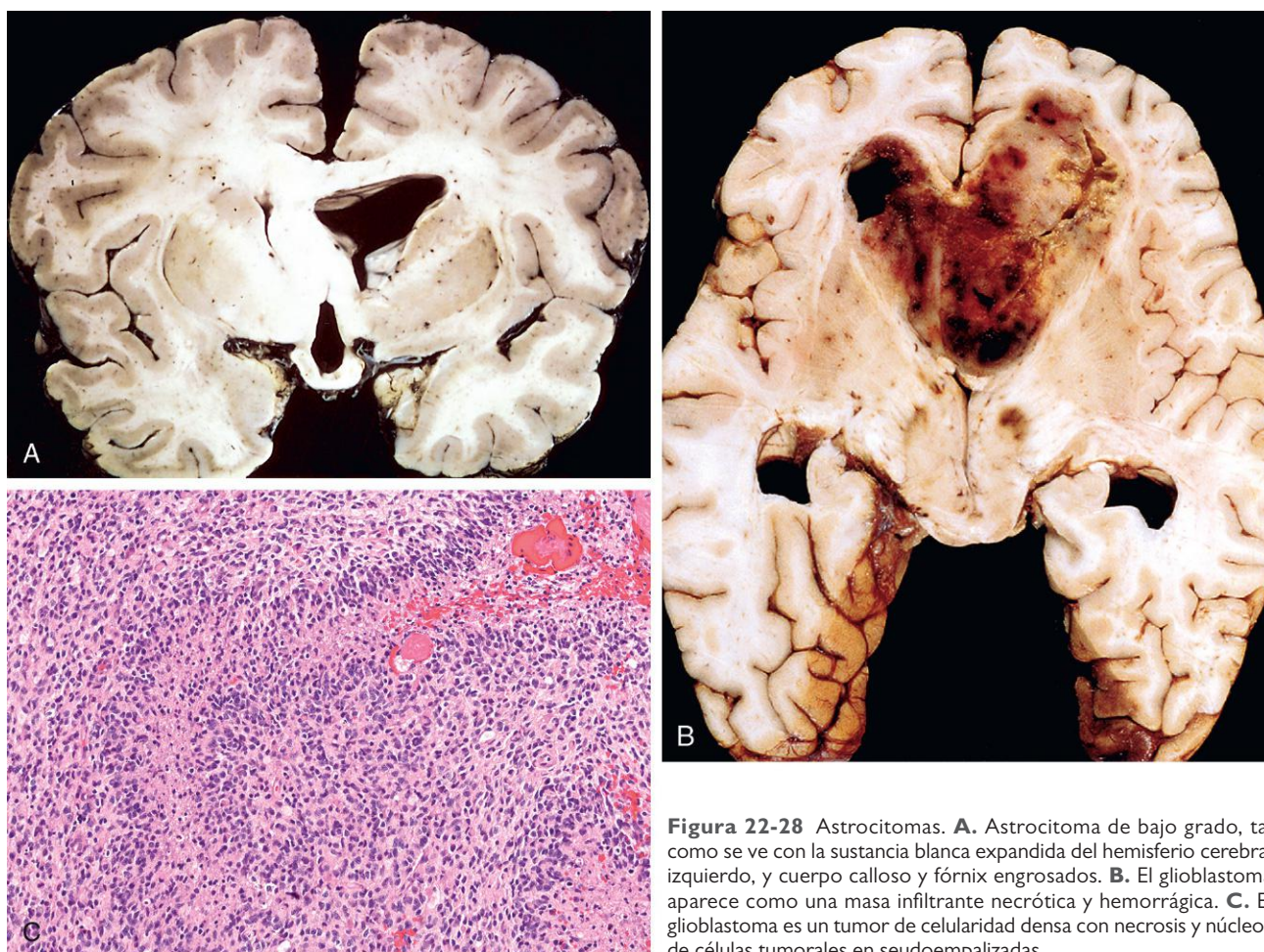


Figura 22-28 Astrocitomas. **A.** Astrocitoma de bajo grado, tal como se ve con la sustancia blanca expandida del hemisferio cerebral izquierdo, y cuerpo calloso y fórnix engrosados. **B.** El glioblastoma aparece como una masa infiltrante necrótica y hemorrágica. **C.** El glioblastoma es un tumor de celularidad densa con necrosis y núcleos de células tumorales en pseudoempalizadas.

muestran regiones de celularidad más densa y mayor pleomorfismo nuclear, en las que se encuentran figuras mitóticas. El glioblastoma presenta un aspecto histológico similar al del astrocitoma anaplásico, además de necrosis (a menudo con núcleos que forman pseudoempalizadas) o proliferación vascular (fig. 22-28, C).

Astrocitoma pilocítico

Los astrocitomas pilocíticos son tumores relativamente benignos que habitualmente afectan a niños y adultos jóvenes. Se localizan con mayor frecuencia en el cerebelo, pero también pueden afectar al tercer ventrículo, a las vías ópticas, a la médula espinal y, en ocasiones, a los hemisferios cerebrales. A menudo se observa un quiste asociado al tumor y la reaparición de los síntomas tras la resección incompleta de las lesiones se relaciona con el aumento de tamaño del quiste y con el crecimiento del componente sólido. Los tumores que afectan al hipotálamo son especialmente problemáticos, ya que su resección no puede ser completa.

Una elevada proporción de astrocitomas pilocíticos presentan mutaciones activadoras en la cinasa serina-treonina BRAF —ya sea en forma de mutación puntual específica (V600E), que también se encuentra en muchos otros cánceres (v. capítulo 5), o, con mayor frecuencia, como un episodio de duplicación parcial en tándem—. En los tumores pilocíticos no se encuentran mutaciones de IDH1 e IDH2 (frecuentes en los astrocitomas difusos de bajo grado). Estas diferencias genéticas apoyan la clasificación de estos astrocitomas en dos categorías diagnósticas.

MORFOLOGÍA

El astrocitoma pilocítico a menudo es quístico, con un nódulo mural en la pared del quiste. Si es sólido, suele estar bien delimitado. El tumor está formado por células bipolares con prolongaciones «pilosas» largas y finas que son positivas para GFAP. Es frecuente encontrar fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinófilos y microquistes, pero la necrosis y las mitosis son poco frecuentes.

Oligodendroglioma

Los oligodendrogliomas representan entre el 5 y el 15% de los gliomas y se detectan más a menudo entre los 30 y los 50 años de edad. Los pacientes pueden referir antecedentes de molestias neurológicas, incluso a menudo con convulsiones, de varios años de evolución. Las lesiones se encuentran, principalmente, en los hemisferios cerebrales, en particular en los lóbulos frontal o temporal.

El pronóstico de los pacientes con oligodendrogliomas es mejor que el de los que presentan astrocitomas de grado similar. El tratamiento mediante cirugía, quimioterapia y radioterapia consigue una supervivencia media de 10 a 20 años en los casos de oligodendrogliomas bien diferenciados (grado II de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) o de 5 a 10 años en los anaplásicos (grado III de la OMS). Los hallazgos genéticos más frecuentes son las deleciones de los cromosomas 1p y 19q, alteraciones que habitualmente se presentan juntas. Los tumores con

deleciones de 1p y 19q responden muy bien a la quimioterapia y a la radioterapia.

MORFOLOGÍA

Los oligodendrogliomas bien diferenciados (grado II/IV de la OMS) son tumores infiltrantes que forman masas grises gelatinosas que pueden contener quistes, hemorragias focales y calcificación. Microscópicamente, el tumor está compuesto por láminas de células homogéneas con núcleos esféricos que contienen cromatina de aspecto finamente granular (similares a los que se observan en los oligodendrocitos normales), rodeados por un halo claro de citoplasma (fig. 22-29, A). Habitualmente, el tumor contiene una red fina de capilares que forman anastomosis entre sí. La calcificación se presenta hasta en el 90% de estos tumores y varía desde focos microscópicos a depósitos masivos. Normalmente, la actividad mitótica es difícil de detectar. El oligodendroglioma anaplásico (grado III/IV de la OMS) es un subtipo más agresivo, con densidad celular, anaplasia nuclear y actividad mitótica más importantes.

Ependimoma

El ependimoma se origina más a menudo siguiendo el sistema ventricular revestido por epéndimo, incluido el canal central de la médula espinal. En los primeros 20 años de vida, se habitualmente presentan cerca del cuarto ventrículo y constituyen el 5-10% de los tumores primarios del cerebro en ese grupo de edad. En los adultos, la médula espinal es la localización más frecuente. Los tumores que se ubican en ella son particularmente frecuentes en asociación con la neurofibromatosis de tipo 2 (NF2; v. capítulo 21). Cuando se consigue la resección completa, la evolución clínica de los ependimomas supratentoriales y medulares es mejor que la de los tumores de la fosa posterior.

MORFOLOGÍA

En el cuarto ventrículo, los ependimomas suelen presentarse como masas sólidas o papilares que se extienden desde el suelo ventricular. Los tumores están formados por células con núcleos regulares redondos u ovoides y cromatina homogénea abundante. Entre los núcleos se observa un fondo fibrilar de

densidad variable. Las células tumorales pueden formar estructuras redondeadas o alargadas (**rosetas, canales**) que son similares al canal ependimario embrológico, con prolongaciones largas y tenues que llegan hasta la luz (fig. 23-29, B). Con mayor frecuencia, forman **seudorrosetas perivasculares** en las que las células tumorales se organizan alrededor de los vasos, con una zona interpuesta que contiene prolongaciones finas del epéndimo. Los ependimomas anaplásicos muestran una alta densidad celular, elevados índices mitóticos, necrosis y diferenciación ependimaria no tan evidente.

Tumores neuronales

El *neurocitoma central* es una neoplasia de bajo grado que se encuentra dentro del sistema ventricular y adyacente a él (principalmente, en los ventrículos lateral o tercero), que se caracteriza por núcleos redondos y uniformes distribuidos a intervalos regulares y, a menudo, islotes de neurópilo.

Los *gangliogliomas* son tumores que contienen una mezcla de elementos de la glía, normalmente un astrocitoma de bajo grado, y neuronas de aspecto maduro. En su mayoría, se trata de tumores de crecimiento lento, pero, en ocasiones, el componente glial se vuelve francamente anaplásico y después la enfermedad evoluciona con rapidez. Esas lesiones a menudo se manifiestan con convulsiones.

El *tumor neuroepitelial disembrionálico* es un tumor inconfundible, de bajo grado, que aparece en la infancia, crece lentamente y comporta un pronóstico relativamente bueno tras su resección. A menudo se manifiesta como un trastorno convulsivo. Habitualmente se localiza en el lóbulo temporal superficial, y está constituido por células neuronales pequeñas y redondas organizadas en columnas que rodean núcleos centrales de prolongaciones. Suelen formar múltiples nódulos intracorticales delimitados que presentan un fondo mixoide. Asimismo, se aprecian neuronas «flotantes» bien diferenciadas dentro de los depósitos de un líquido mixoide rico en mucopolisacáridos.

Neoplasias embrionarias (primitivas)

Algunos tumores de origen neuroectodérmico presentan un aspecto de «células redondas pequeñas» primitivas que recuerda al de las células progenitoras normales que se encuentran en un SNC en desarrollo. A menudo la diferenciación es mínima, pero puede evolucionar siguiendo muchas estirpes. El más frecuente

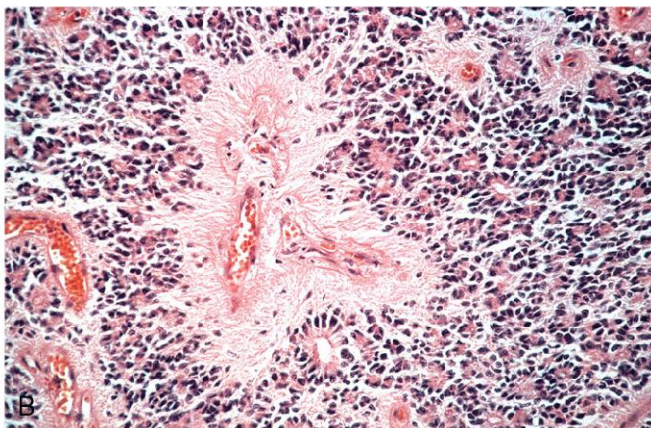
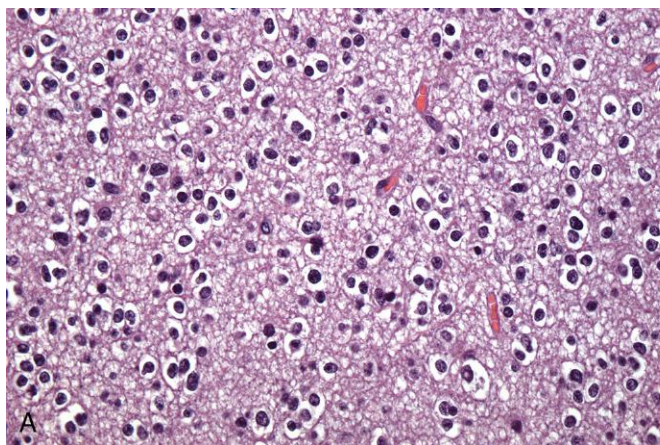


Figura 22-29 Otros gliomas. **A.** En el oligodendroglioma las células tumorales tienen núcleos redondos, a menudo con halo citoplasmático. Los vasos sanguíneos del fondo son finos y pueden formar un patrón entrelazado. **B.** Aspecto microscópico del ependimoma.

es el *meduloblastoma*, que representa el 20% de los tumores cerebrales en pacientes pediátricos.

Meduloblastoma

El meduloblastoma se presenta, predominantemente en niños y exclusivamente en el cerebelo. Casi siempre expresa marcadores neuronales y gliales, al menos en cierto grado. Es un tumor muy maligno, y el pronóstico de los casos no tratados es nefasto. No obstante, se trata de un tumor extremadamente radiosensible. La tasa de supervivencia a 5 años puede llegar hasta el 75% tras el tratamiento mediante resección total, quimioterapia y radioterapia. Es posible encontrar tumores con un tipo histológico similar y un grado de diferenciación escaso en otros lugares del sistema nervioso, donde se denominan *tumores neuroectodérmicos primitivos* (PNET, del inglés *primitive neuroectodermal tumors*).

El análisis genético del meduloblastoma ha demostrado que es habitual que tumores morfológicamente similares muestren alteraciones distintas, así como que existe una relación entre las mutaciones subyacentes y la evolución. En general, los tumores con amplificaciones de *MYC* se asocian a mal pronóstico, mientras que los relacionados con mutaciones en genes de la vía de señalización WNT siguen una evolución más favorable. Muchos tumores también tienen mutaciones que activan la vía del *shh*, que desempeña un papel fundamental en la carcinogénesis, pero que guarda una relación incierta con el pronóstico. Estas

diferencias genéticas están empezando a aplicarse para la estratificación de los pacientes en distintos grupos de riesgo y para orientar el tratamiento. Lo ideal sería evitar la radioterapia en el SNC en los pacientes más jóvenes, y se tiene la esperanza de que los nuevos tratamientos dirigidos a los productos génicos mutados permitan conseguir este objetivo.

Otros tumores parenquimatosos

Linfoma primario del sistema nervioso central

El linfoma primario del SNC, que se presenta, principalmente, como un linfoma difuso de linfocitos B grandes, representa el 2% de los linfomas extraganglionares y el 1% de los tumores intracraneales. Es la neoplasia más frecuente en el SNC en pacientes inmunodeprimidos, en los que los tumores son casi siempre positivos para el virus de Epstein-Barr (VEB), que es oncógeno. En las poblaciones no inmunodeprimidas, el espectro de edad es relativamente amplio, y su incidencia aumenta después de los 60 años de edad. Con independencia del contexto clínico, el linfoma cerebral primario es una enfermedad agresiva con una respuesta relativamente mala a la quimioterapia en comparación con los linfomas periféricos.

Es frecuente encontrar nódulos tumorales múltiples en el parénquima cerebral de los pacientes con linfoma cerebral primario, si bien la afectación fuera del SNC es una complicación tardía poco frecuente. El linfoma que se origina fuera del SNC raramente se disemina hacia el parénquima cerebral y, cuando lo hace, el tumor también suele localizarse dentro del LCR o afectando a las meninges.

MORFOLOGÍA

En los niños, los meduloblastomas se localizan en la línea media del cerebelo. En el adulto, son más frecuentes los tumores laterales. A menudo se trata de neoplasias bien delimitadas, grises y friables, y pueden alcanzar la superficie de las folias cerebelosas y afectar a las leptomeninges (fig. 22-30, A). Los meduloblastomas son estructuras con celularidad abundante que forma sábanas de células anaplásicas («azules pequeñas») (fig. 22-30, B). Las células tumorales son pequeñas, con citoplasma escaso y núcleos hiper cromáticos. Las mitosis son abundantes. Es frecuente ver diferenciación neuronal focal en forma de roseta de Homer Wright o de roseta neuroblástica, que se parece mucho a las que se encuentran en los neuroblastomas. Se caracterizan por células tumorales primitivas que rodean a una zona del neurópilo central (material rosa tenue formado por prolongaciones neuronales).

MORFOLOGÍA

A menudo, las lesiones afectan a las estructuras grises profundas, así como a la sustancia blanca y a la corteza. La diseminación periventricular es frecuente. Los tumores están relativamente bien definidos en comparación con las neoplasias de la glía, pero no son tan delimitados como las metástasis. Los tumores asociados al VEB con frecuencia muestran áreas extensas de necrosis. Casi siempre se trata de linfomas agresivos de linfocitos B grandes, si bien en casos aislados pueden encontrarse otros tipos histológicos (v. capítulo 11). Microscópicamente, las células malignas se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos e infiltran el parénquima cerebral circundante.

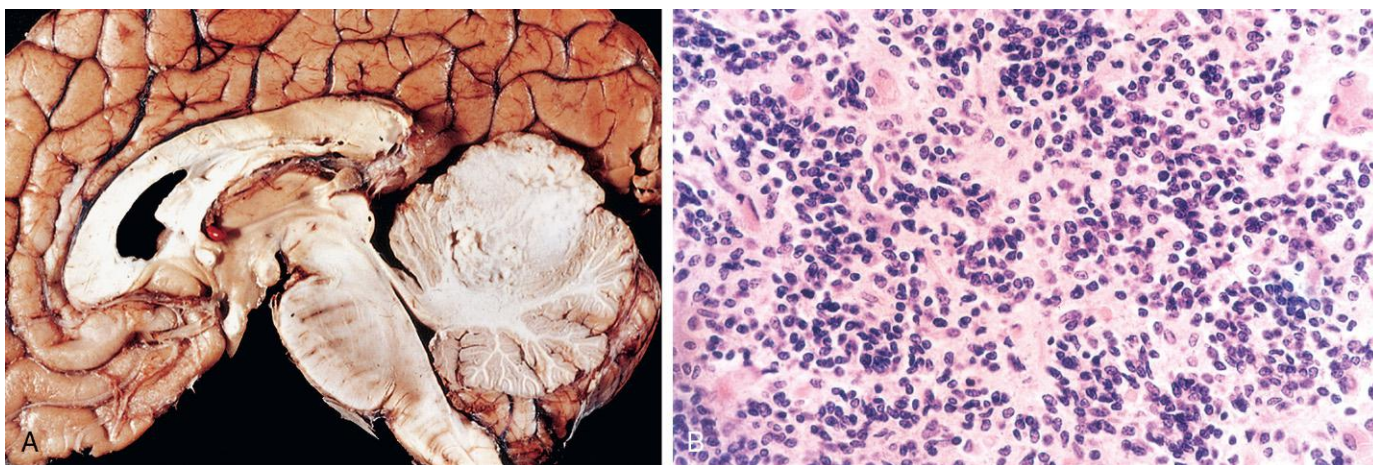


Figura 22-30 Meduloblastoma. **A.** Corte sagital del cerebro que muestra un meduloblastoma con destrucción de la parte superior del cerebelo en la línea media. **B.** Aspecto microscópico del meduloblastoma.

Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales cerebrales primarios se presentan siguiendo la línea media, principalmente en las regiones pineal y supraselar. Suponen el 0,2-1% de los tumores cerebrales en personas de ascendencia europea, pero pueden suponer hasta el 10% en la etnia japonesa. Se trata de tumores que afectan a jóvenes, de forma que hasta en el 90% de los casos se presentan durante los primeros 20 años de vida. Los tumores de células germinales de la región pineal muestran un predominio muy importante en hombres. El tumor de células germinales primario del SNC más frecuente es el germinoma, el cual es muy similar al seminoma testicular (v. capítulo 17). También se produce la afectación secundaria del SNC por los tumores de células germinales gonadales metastásicos.

Meningiomas

Los *meningiomas* son tumores predominantemente benignos que se originan a partir de las células meningeoteliales de la aracnoides. Suelen presentarse en adultos y, a menudo, aparecen unidos a la duramadre. Los meningiomas pueden encontrarse siguiendo las superficies externas del cerebro y también dentro del sistema ventricular, donde se originan a partir de las células estromales de la aracnoides del plexo coroideo. Los pacientes suelen acudir a consulta por presentar síntomas difusos no localizados o signos focales secundarios a la compresión del cerebro adyacente. Si bien la mayoría de los meningiomas se pueden separar con facilidad del cerebro subyacente, algunos infiltran el cerebro, una característica que se asocia a un aumento del riesgo de que se produzcan recidivas. El pronóstico global depende del tamaño y de la localización de la lesión, de su accesibilidad en la cirugía y del grado histológico.

Cuando una persona tiene meningiomas múltiples, especialmente asociados a schwannomas del par craneal VIII o a tumores de la glía, se debe considerar el diagnóstico de NF2 (v. capítulo 21). Aproximadamente la mitad de los meningiomas no asociados a una NF2 tienen mutaciones adquiridas con pérdida de función en el gen supresor tumoral NF2 en el brazo largo del cromosoma 22 (22q). Esas mutaciones se encuentran en todos los grados de meningioma, lo que indica que están relacionadas con el inicio del tumor. Las mutaciones de NF2 son más frecuentes en las neoplasias con ciertos patrones de crecimiento (fibroblástico, transicional y psamomatoso).

MORFOLOGÍA

Los **meningiomas** (grado I/IV de la OMS) crecen como masas bien definidas con base en la duramadre y pueden llegar a comprimir el cerebro, pero sin infiltrarlo (fig. 22-31, A). Puede extenderse por el hueso suprayacente. Entre los patrones histológicos se encuentran el **sincitial**, así llamado por los cúmulos arremolinados de células sin membranas celulares visibles que se organizan en grupos densos; el **fibroblástico**, con células alargadas y depósitos abundantes de colágeno entre ellas; el **transicional**, que comparte las características de los tipos sincitial y fibroblástico; el **psamomatoso**, con numerosos cuerpos de psamoma (fig. 22-31, B), y el **secretor**, con secreciones eosinófilas positivas a ácido peryódico de Schiff (PAS) a modo de glándulas, que se conocen como cuerpos de pseudopsamomas.

Los **meningiomas atípicos** (grado II/IV de la OMS) se reconocen por la presencia de determinadas características histológicas (núcleolos prominentes, aumento de la celularidad, crecimiento sin un patrón concreto) y, a menudo, tienen un índice mitótico más alto. Estos tumores muestran un crecimiento local más agresivo y una tasa de recidivas más alta. Pueden requerir otros tratamientos, además de la cirugía.

Los **meningiomas anaplásicos (malignos)** (grado III/IV de la OMS) son tumores muy agresivos que pueden ser similares a un sarcoma de alto grado o a un carcinoma, aunque suele haber signos histológicos que demuestran su origen de las células meningeoteliales.

Tumores metastásicos

Las lesiones metastásicas, en un mayoría carcinomas, son responsables de entre la cuarta parte a la mitad de los tumores intracraneales. Las localizaciones primarias más frecuentes son el pulmón, la mama, la piel (melanoma), el riñón y el aparato digestivo, que, en conjunto, suponen el 80% de los casos. Las metástasis forman masas bien delimitadas que, a menudo, se localizan en la unión entre las sustancias gris y blanca, y provocan edema (fig. 22-32). El límite entre el tumor y el parénquima cerebral está bien delimitado microscópicamente, con gliosis reactiva circundante.

Además de efectos directos y localizados producidos por las metástasis, los *síndromes paraneoplásicos* pueden afectar a los sistemas nerviosos periférico y central, e incluso es posible

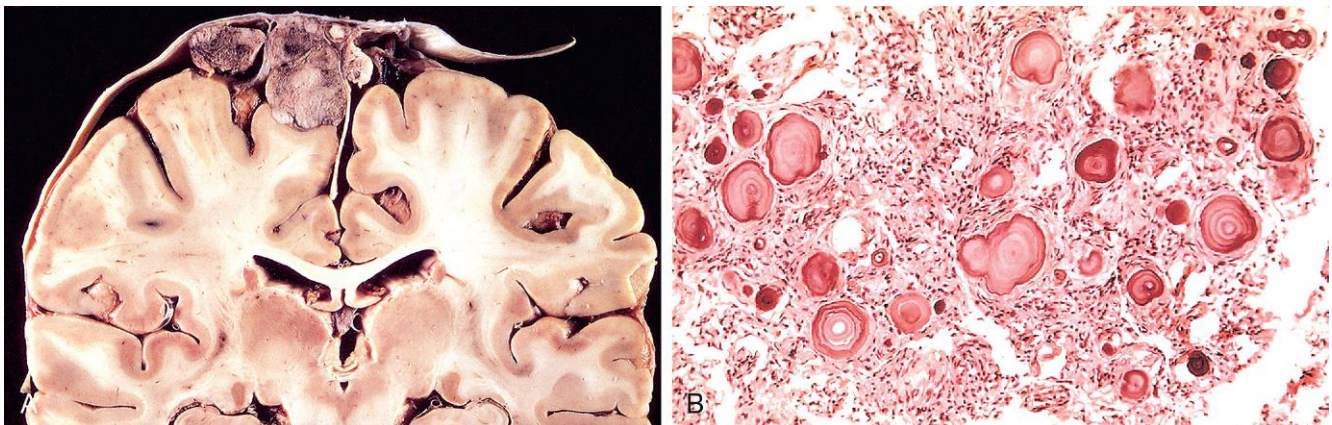


Figura 22-31 Menioma. **A.** Menioma multilobular parasagital unido a la duramadre con compresión del cerebro subyacente. **B.** Menioma con patrón arremolinado de crecimiento celular y cuerpos de psamoma.

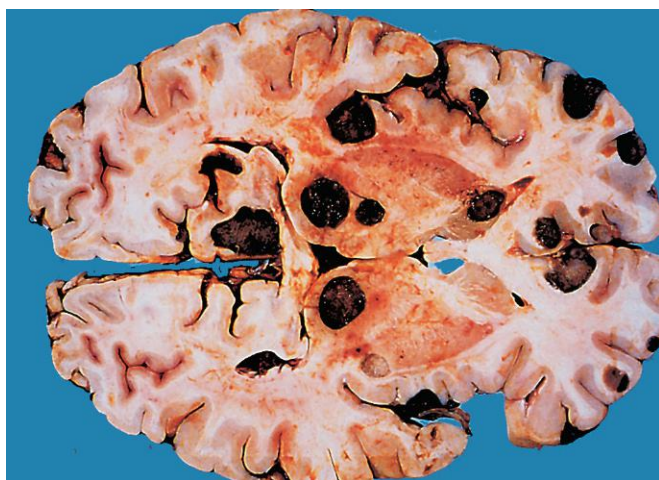


Figura 22-32 Melanoma metastásico. Las lesiones metastásicas se distinguen macroscópicamente de la mayoría de tumores primarios del sistema nervioso central por su multicentricidad y sus bordes bien delimitados. El color oscuro de los nódulos del tumor en esta muestra se debe a la presencia de melanina.

que, en ocasiones, precedan al reconocimiento clínico de la neoplasia maligna. Muchos de los pacientes con síndromes paraneoplásicos, aunque no todos, presentan anticuerpos frente a antígenos tumorales. Algunos de los patrones más frecuentes son los siguientes:

- *Degeneración cerebelosa subaguda*, que da lugar a ataxia, con destrucción de las células de Purkinje, gliosis e infiltrado inflamatorio ligero
- *Encefalitis límbica*, que causa una demencia subaguda, con células inflamatorias perivasculares, nódulos de microglia, cierta pérdida neuronal y gliosis, todos ellos centrados en la zona medial del lóbulo temporal
- *Neuropatía sensitiva subaguda*, que provoca alteraciones de la sensibilidad dolorosa, con pérdida de neuronas sensitivas desde la raíz de los ganglios dorsales, además de inflamación
- *Síndrome de psicosis de inicio rápido, catatonía, epilepsia y coma*, asociado a un teratoma de ovario y a anticuerpos frente al receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA)

Síndromes tumorales familiares

Varios síndromes hereditarios causados por mutaciones en varios genes supresores tumorales se han asociado a un aumento del riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer en particular. A continuación, se describen los que afectan, en concreto, al SNC, mientras que los síndromes familiares asociados a tumores del sistema nervioso periférico se tratan en el capítulo 21.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa (ET) es un síndrome autosómico dominante caracterizado por el desarrollo de hamartomas y neoplasias benignas que afectan al cerebro y a otros tejidos. Los hamartomas del SNC corresponden de forma variable a tubérculos corticales y a hamartomas subependimarios, incluida una forma tumefacta de mayor tamaño conocida como astrocitoma subependimario de células gigantes. Debido a su proximidad al agujero de Monro, a menudo se presentan de forma aguda con hidrocefalia obstructiva, que requiere intervención quirúrgica y/o tratamiento con un inhibidor de mTOR (v. más adelante). Las convulsiones se asocian a tubérculos corticales y pueden ser difíciles de controlar con fármacos antiepilépticos. Las lesiones

extracerebrales corresponden a angiomiolipomas renales, hamartomas de la glía en la retina, linfangiomatosis pulmonar y rabdomiomas cardíacos. Los quistes pueden encontrarse en varias localizaciones, incluidos el hígado, los riñones y el páncreas. Entre las lesiones cutáneas se encuentran angiofibromas, engrosamientos coriáceos en parches localizados (parches en piel de lija), áreas hipopigmentadas (parches en hoja de Fresno) y fibromas subungueales. La ET es consecuencia de una alteración del gen *TSC1*, que codifica la hamartina, o de *TSC2*, que codifica la tuberina. Las dos proteínas de ET forman un complejo dimérico que regula negativamente mTOR, una cinasa que «detecta» el estado de nutrientes de la célula y regula el metabolismo celular. La pérdida de cualquiera de esas proteínas determina un incremento de la actividad de mTOR, que altera la señalización nutricional y aumenta el crecimiento celular.

MORFOLOGÍA

Los hamartomas corticales son más firmes que la corteza normal y su aspecto se ha comparado con las patatas —de ahí que se denominen «tubérculos»—. Están formados por neuronas grandes organizadas de manera desordenada que carecen de la estructura laminar cortical normal. Estas células pueden mostrar una mezcla de características gliales y neuronales, tienen núcleos vesiculares grandes con nucléolos (como las neuronas) y un abundante citoplasma eosinófilo (al igual que los astrocitos gemistocíticos). Hay células anómalas parecidas en los nódulos subependimarios, en los que las células grandes similares a astrocitos se acumulan por debajo de la superficie del ventrículo.

Enfermedad de von Hippel-Lindau

En este trastorno autosómico dominante, las personas afectadas desarrollan hemangioblastomas dentro de los hemisferios cerebelosos, la retina y, con menor frecuencia, el tronco del encéfalo, la médula espinal y las raíces nerviosas. Los pacientes también tienen quistes que afectan al páncreas, al hígado y a los riñones, y tienen una mayor propensión a desarrollar un carcinoma de células renales. La frecuencia de la enfermedad es de 1 caso por cada 30.000-40.000 personas. El tratamiento se dirige a las neoplasias sintomáticas, con resección quirúrgica de los tumores cerebelosos y ablación con láser de los de la retina. El gen afectado, el supresor tumoral *VHL*, codifica una proteína que forma parte de un complejo ubiquitina-ligasa que dirige el factor de transcripción llamado factor inducible por la hipoxia (HIF) hacia su degradación. Los tumores que afectan a los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau han perdido, en general, toda la función de la proteína VHL. Por este motivo, los mismos expresan altas concentraciones de HIF, que dirige la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de varios factores de crecimiento y, en ocasiones, de eritropoyetina, lo que provoca una forma de policitemia paraneoplásica.

MORFOLOGÍA

El **hemangioblastoma capilar** cerebeloso, la manifestación neurológica principal de la enfermedad, es una neoplasia muy vascularizada que se produce como un nódulo mural asociado a un quiste grande lleno de líquido. En el examen microscópico, la lesión está constituida por numerosos vasos del tamaño de los capilares o algo mayores, de paredes finas, separados por células del estroma interpuestas cuyo citoplasma vacuolado y ligeramente positivo a PAS contiene lípidos abundantes.

RESUMEN

Tumores del sistema nervioso central

- Los tumores del SNC pueden originarse a partir de las células de las cubiertas (meningiomas), del cerebro (gliomas, tumores neuronales, tumores del plexo coroideo) o de otras poblaciones de células del SNC (linfoma primario del SNC, tumores de células germinales), o bien pueden desarrollarse en otros lugares del cuerpo (metástasis).
- Incluso los tumores de bajo grado o los benignos pueden tener una evolución clínica mala, en función de su localización en el cerebro.
- Hay distintos tipos de tumores que afectan a regiones específicas del cerebro (p. ej., el cerebelo en el meduloblastoma, una localización intraventricular para el neurocitoma central) y a poblaciones de edades concretas (meduloblastoma y astrocitomas pilocíticos en los grupos de edad pediátrica, y glioblastoma y linfoma en pacientes mayores).
- En términos generales, los tumores de la glía se clasifican como astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. Cuanto mayor es el grado de malignidad del tumor, mayores son la anaplasia citológica, el aumento de la densidad celular, la necrosis y la actividad mitótica asociados al mismo.
- La diseminación metastásica de los tumores cerebrales hacia otras regiones del cuerpo es poco frecuente, pero el cerebro no está protegido de igual forma frente a la diseminación de los tumores distantes. Los carcinomas son el tipo dominante de tumores sistémicos que metastatizan hacia el sistema nervioso.

BIBLIOGRAFÍA

Los siguientes textos generales tratan ampliamente muchas áreas de la neuropatología y de las enfermedades neurológicas:

- Burger PC, Scheithauer BW, editors: Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology: Series 4, Washington, DC, American Registry of Pathology, 2007.
- Louis DN, Frosch MP, Mena H, et al, editors: Non-Neoplastic Diseases of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Nontumor Pathology: Series 1, Washington, DC, American Registry of Pathology, 2009.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC), 4th ed., Geneva, World Health Organization, 2007.
- Love S, Louis DN, Ellison DW, editors: Greenfield's Neuropathology, 8th ed., Oxford, Oxford University Press, 2008.
- Perry A, Brat DJ: Neuropathology patterns and introduction. In Perry A, Brat DJ, editors: Practical Surgical Neuropathology, Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone, 2010.
- Ropper AH, Samuels MA, editors: Adams and Victor's Principles of Neurology, 9th ed., New York, McGraw-Hill Professional, 2009.

Recientemente se han introducido cambios en la clasificación y nuevos avances en el conocimiento de la patogenia, novedosas intervenciones terapéuticas y mejores conocimientos sobre las correlaciones clínico-patológicas en algunos de los temas que se tratan en este capítulo. Se indican algunas lecturas recomendadas para estos temas en concreto.

TRAUMATISMOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al: Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol 68:709, 2009.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y LESIONES CEREBRALES PERINATALES

- Copp AJ, Greene ND: Genetics and development of neural tube defects. J Pathol 220:217, 2010.

- Diaz AL, Gleeson JG: The molecular and genetic mechanisms of neocortex development. Clin Perinatol 36:503, 2009.
- Kriegstein A, Alvarez-Buylla A: The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. Annu Rev Neurosci 32:149, 2009.
- Lee JE, Gleeson JG: Cilia in the nervous system: linking cilia function and neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurol 24:98, 2011.
- Lim Y, Golden JA: Patterning the developing diencephalon. Brain Res Rev 53:17, 2007.
- Na ES, Monteggia LM: The role of MeCP2 in CNS development and function. Horm Behav 59:364, 2011.
- Ten Donkelaar HJ, Lammens M: Development of the human cerebellum and its disorders. Clin Perinatol 36:513, 2009.
- Thompson BL, Levitt P: The clinical-basic interface in defining pathogenesis in disorders of neurodevelopmental origin. Neuron 67:702, 2010.
- Walsh CA, Morrow EM, Rubenstein JL: Autism and brain development. Cell 135:396, 2008.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

- Gambetti P, Cali I, Notari S, et al: Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. Acta Neuropathol 121:79, 2011.
- Ironside JW: Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Haemophilia 16(Suppl 5):175, 2010.
- Johnson T, Nath A: Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. Ann N Y Acad Sci 1184:106, 2010.
- Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, et al: Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. Brain 134(Pt 4):928, 2011.
- Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretschmar H: Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. Acta Neuropathol 121:91, 2011.
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A: Neurologic presentations of AIDS. Neurol Clin 28:253, 2010.
- Wright EJ: Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. Curr Opin HIV AIDS 4:447, 2009.

ENFERMEDADES PRIMARIAS DE LA MIELINA

- Comabella M, Khoury SJ: Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol 10:399, 2011.
- Hu W, Lucchinetti CF: The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. Semin Immunopathol 31:439, 2009.
- Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol 6:383, 2010.
- Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL: The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat Rev Genet 9:516, 2008.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

- DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, et al: Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. Alzheimers Dement 7:e1, 2011.
- Durr A: Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol 9:885, 2010.
- Pandolfo M: Friedreich ataxia. Arch Neurol 65:1296, 2008.
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al: Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 377:942, 2011.
- Ross CA, Tabrizi SJ: Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol 10:83, 2011.
- Selkoe DJ: Biochemistry and molecular biology of amyloid beta-protein and the mechanism of Alzheimer's disease. Handb Clin Neurol 89:245, 2008.
- Storch A, Hofer A, Kruüger R, et al: New developments in diagnosis and treatment of Parkinson's disease—from basic science to clinical applications. J Neurol 251(Suppl 6):VI33, 2004.
- Thinakaran G, Koo EH: Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J Biol Chem 283:29615, 2008.
- Vidailhet M: Movement disorders in 2010: Parkinson diseases symptoms and treatments. Nat Rev Neurol 7:70, 2011.

TUMORES

- Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455:1061, 2008.
- Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29:1424, 2011.
- Dubuc AM, Northcott PA, Mack S, et al: The genetics of pediatric brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:215, 2010.
- Maher ER, Neumann HP, Richard S: von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 19:617, 2011.
- Mawrin C, Perry A: Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J Neurooncol* 99:379, 2010.
- Orlova KA, Crino PB: The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci* 1184:87, 2010.
- Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G: Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol* 120:567, 2010.

Página deliberadamente en blanco

ÍNDICE DEL CAPÍTULO

Dermatitis inflamatorias agudas 852	Liquen simple crónico 856	Penfigoide bulloso 859
Urticaria 852	Dermatitis infecciosas 856	Dermatitis herpetiforme 861
Dermatitis eczematosa aguda 852	Infecciones bacterianas 856	Tumores benignos y premalignos 862
Eritema multiforme 853	Infecciones micóticas 857	Lesiones epiteliales benignas y premalignas 862
Dermatitis inflamatorias crónicas 854	Verrugas 857	Tumores malignos de la epidermis 863
Psoriasis 854	Trastornos bullosos 857	Proliferaciones de los melanocitos 865
Liquen plano 855	Pénfigo (vulgar y foliáceo) 858	

Las enfermedades de la piel son tan frecuentes como variadas, desde un acné irritante hasta un melanoma que puede poner la vida en peligro. Muchas son propias de la piel, pero otras son manifestaciones de otras dolencias que afectan a muchos tejidos, como el lupus eritematoso sistémico, o síndromes genéticos, como las neurofibromatosis. En este sentido, la piel es una «ventana» excepcionalmente accesible a través de la cual se pueden ver y reconocer numerosos trastornos.

La piel no es un mero manto protector, sino que es un órgano complejo que participa activamente en procesos celulares y moleculares regulados que dirigen las interacciones que mantiene el cuerpo con el entorno que lo rodea. Está bañada constantemente por microbios y antígenos no microbianos, que son procesados por las células de Langerhans intraepiteliales, responsables de su transporte hacia los ganglios linfáticos regionales y de iniciar las respuestas inmunitarias. Las células escamosas (queratinocitos) ayudan a mantener la homeostasis de la piel al proporcionar una barrera física ante los ataques del medioambiente y segregar una gran cantidad de citocinas que influyen tanto en el microambiente escamoso como en el dérmico. La dermis contiene linfocitos T tanto CD4+ colaboradores como CD8+ citotóxicos, algunos de los cuales se alojan en la piel gracias a receptores especializados como el antígeno linfocítico cutáneo. La epidermis contiene linfocitos intraepiteliales, incluidos los linfocitos T γ/δ , que forman parte del sistema inmunitario innato. Las respuestas inmunitarias locales relacionadas con esas células inmunitarias y citocinas son responsables de los patrones observados en el examen microscópico y de la expresión clínica de las enfermedades inflamatorias e infecciosas cutáneas.

Este capítulo se centra en un pequeño subgrupo de enfermedades cutáneas frecuentes y con una patogenia muy ilustrativa.

Al pensar en esas entidades, es importante darse cuenta de que la práctica de la dermatopatología se basa en una estrecha interacción con los médicos, en particular con los dermatólogos. A la hora de llegar al diagnóstico, tanto la historia clínica como el aspecto macroscópico y la distribución de las lesiones contenidos en el informe del médico responsable son, a menudo, tan importantes como los hallazgos en el examen microscópico.

Las enfermedades de la piel pueden ser motivo de confusión para el estudiante, en parte porque los dermatólogos y los dermatopatólogos utilizan un léxico extenso y exclusivo para describir las lesiones cutáneas. Para entender y comunicar con claridad estas enfermedades es básico conocer este vocabulario, por lo que, a continuación, se definen algunos de los términos y factores descriptivos más utilizados.

Terminología utilizada para lesiones macroscópicas

Descamación: excrecencia a modo de placa córnea y seca. Normalmente es consecuencia de alteraciones de la cornificación.

Escoriación: lesión traumática que rompe la epidermis y provoca una marca lineal roja (es decir, un arañazo profundo). A menudo es una lesión autoinfligida.

Liquenificación: piel engrosada y áspera que se caracteriza por marcas prominentes en la piel. Normalmente es consecuencia de un roce repetido (v. «Liquen simple crónico»).

Mácula: zona plana y delimitada de 5 mm de diámetro o menor, que se distingue de la piel circundante por su coloración. Si es mayor de 5 mm, se denomina **parche**.

Pápula: lesión elevada cupuliforme o aplanada, de 5 mm de diámetro o menor. Si es mayor de 5 mm de diámetro, se denomina **nódulo**.

Placa: lesión elevada con parte superior plana, normalmente mayor de 5 mm de diámetro.

Pústula: lesión elevada y delimitada llena de pus.

Vesícula (flictena): zona elevada de unos 5 mm o menos de diámetro, llena de líquido. Si es mayor de 5 mm, se denomina **ampolla**, término que puede usarse indistintamente para vesículas y ampollas.

Los autores agradecen a los Dres. Ronald Rapini y Robert Jordan, así como al Department of Dermatology de la University of Texas Medical School en Houston por aportar muchas de las fotografías clínicas de este capítulo. Asimismo, muestran su agradecido reconocimiento al Dr. George Murphy por sus contribuciones a este capítulo en ediciones previas.

Terminología utilizada para el examen microscópico

Acantólisis: pérdida de la adhesión intercelular de los queratinocitos.

Acantosis: hiperplasia difusa de la epidermis.

Disqueratosis: alteración de la queratinización que se produce prematuramente dentro de las células o grupos de células situados por debajo del estrato granuloso.

Espangiosis: edema intercelular de la epidermis.

Hiperqueratosis: hiperplasia del estrato córneo, asociada a menudo a una anomalía cualitativa de la queratina.

Lentiginoso: proliferación lineal de los melanocitos siguiendo la capa de células basales de la epidermis; se puede presentar como un cambio reactivo o en el contexto de una neoplasia melanocítica.

Papilomatosis: elevación de la superficie causada por hiperplasia y aumento de tamaño de las papilas de la dermis.

Paraqueratosis: queratinización que se caracteriza por la retención de los núcleos en el estrato córneo. La paraqueratosis es normal en las mucosas escamosas, como la mucosa bucal.

DERMATOSIS INFLAMATORIAS AGUDAS

Existen miles de dermatosis inflamatorias que ponen a prueba la perspicacia diagnóstica incluso de los médicos más experimentados. En general, las lesiones agudas duran entre días y semanas, y se caracterizan por inflamación (a menudo marcada por células mononucleadas y no por neutrófilos, y definida como aguda debido a su evolución natural limitada), edema y, en ocasiones, lesiones epidérmicas, vasculares o subcutáneas. Algunas lesiones agudas pueden persistir y volverse crónicas, mientras que otras son típicamente autolimitadas.

Urticaria

La urticaria es un trastorno frecuente mediado por la *degranulación localizada de los mastocitos, que provoca un aumento excesivo de la permeabilidad microvascular de la dermis*. Las pacas eritematosas, edematosas y pruriginosas resultantes se denominan *habones*.

PATOGENIA

En la mayoría de los casos, la urticaria se debe a una reacción de hipersensibilidad inmediata (tipo I) (v. capítulo 4) en la que los antígenos desencadenan la degranulación de los mastocitos al unirse a los anticuerpos inmunoglobulina E (IgE) presentados en la superficie del mastocito. Los antígenos responsables comprenden pólenes, alimentos, fármacos y veneno de insecto. La urticaria independiente de IgE puede ser consecuencia de la exposición a sustancias que provocan directamente la degranulación de los mastocitos, como los opiáceos y algunos antibióticos. En la inmensa mayoría de los casos no se descubre la causa clínica a pesar de llevar a cabo una investigación exhaustiva. El angioedema hereditario se debe a una deficiencia hereditaria del inhibidor de la esterasa C1, lo que determina la activación no controlada del complemento (v. capítulo 3). La urticaria que se produce a continuación afecta a los labios, a la garganta, a los párpados, a los genitales y a la zona distal de los miembros. La afección puede ser muy peligrosa cuando se afecta la laringe, ya que puede comprometerse la permeabilidad de las vías respiratorias.

MORFOLOGÍA

Las características histológicas de la urticaria a menudo son sutiles. Normalmente se aprecia un infiltrado perivenular superficial escaso formado por células mononucleadas, neutrófilos aislados y, en ocasiones, eosinófilos. El edema de la dermis superficial aumenta el espacio existente entre los haces de colágeno. La degranulación de los mastocitos, que suele tener lugar alrededor de las vénulas de la dermis superficial, es difícil de apreciar con las tinciones habituales con hematoxilina-eosina (H-E), pero se puede resaltar con la tinción de Giemsa.

Características clínicas

Habitualmente, la urticaria afecta a personas de entre 20 y 40 años de edad, aunque no se es inmune a ninguna edad. Cada lesión se desarrolla y se desvanece en un plazo de horas, si bien el episodio global puede perdurar días o incluso meses. En ocasiones, las lesiones persistentes se deben a una vasculitis urticarial, que, a menudo, se asocia al depósito de complemento en las vénulas de la dermis. Las lesiones son variadas tanto por su tamaño como por sus características, de forma que pueden consistir desde pápulas pruriginosas pequeñas hasta placas eritematosas y edematosas grandes. El aumento de la permeabilidad vascular provoca edema localizado en la dermis. Las lesiones pueden limitarse a una parte particular del cuerpo o ser generalizadas. En un tipo concreto de urticaria, denominada *urticaria por presión*, las lesiones se encuentran únicamente en áreas expuestas a la presión (como los pies o las nalgas). Aunque no es potencialmente mortal, la urticaria puede comprometer la calidad de vida al provocar un intenso prurito y dificultar las relaciones sociales. En la mayor parte de los casos, el tratamiento consiste en antihistamínicos. En los casos resistentes más graves, se usan corticosteroides sistémicos.

Dermatitis eccematosa aguda

Eccema es un término clínico que comprende una serie de afecciones de etiología diversa. Las lesiones nuevas adoptan la forma de *pápulas rojas, a menudo con vesículas suprayacentes, y exudativas, que pueden formar costras*. Si persisten, esas lesiones evolucionan para formar *placas descamativas* elevadas. La naturaleza y el grado de esos cambios varían entre los subtipos clínicos, entre los que se encuentran los siguientes:

- *Dermatitis alérgica de contacto*, que se debe a la exposición tópica a un alérgeno
- *Dermatitis atópica*, que en el pasado se atribuía a la exposición a un alérgeno, aunque ahora parece derivar de defectos de la función de barrera del queratinocito, en muchos casos con una base genética
- *Dermatitis eccematosa medicamentosa*, que consiste en una reacción de hipersensibilidad a un fármaco
- *Fotodermatitis eccematosa*, en la que el eccema aparece como una reacción anómala a la luz ultravioleta (UV) o visible
- *Dermatitis irritativa primaria*, que es consecuencia de la exposición a sustancias que dañan la piel, ya sea química, física o mecánicamente

En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas se resuelven completamente cuando se elimina el estímulo agresor o cuando se limita la exposición, lo que confirma la importancia de investigar la causa subyacente. A continuación, solo describiremos la forma más frecuente, la *dermatitis de contacto*.

La dermatitis de contacto se desencadena por la exposición a un agente de contacto ambiental sensibilizante, como la hiedra venenosa que reacciona químicamente con las proteínas propias.

Estas, una vez que son modificadas por el agente, son procesadas por las células de Langerhans de la epidermis, que migran hacia los ganglios linfáticos de drenaje y presentan el antígeno a los linfocitos T nativos. Este episodio de sensibilización provoca la adquisición de la memoria inmunitaria. La reexposición al antígeno hace que los linfocitos T CD4+ de memoria activados migren hacia los lugares afectados de la piel, donde liberan citocinas que reclutan nuevas células inflamatorias y también median el daño de la epidermis, como sucede en una reacción de hipersensibilidad de tipo diferido (v. capítulo 4).

MORFOLOGÍA

En el caso de la dermatitis de contacto, el patrón de la afectación cutánea se limita a las zonas que han estado en contacto con el agente desencadenante (fig. 23-1, A), mientras que en otras formas de eccema las lesiones pueden distribuirse de forma más generalizada. La **espongiosis**, o edema epidérmico, define todas las formas de dermatitis eczematosas aguda —de ahí su sinónimo de **dermatitis esponjosa**—. El líquido del edema penetra hasta la epidermis, donde separa los queratinocitos (fig. 23-1, B). Los puentes intercelulares se estiran, se vuelven más prominentes y se observan con mayor facilidad. Este cambio se acompaña por un infiltrado linfocítico perivascular superficial, edema de las papilas de la dermis y degranulación de los mastocitos. Los eosinófilos pueden aparecer y son especialmente prominentes en las erupciones espongíóticas provocadas por fármacos. Sin embargo, las características histológicas son similares, en general, con independencia de la causa, lo que resalta la necesidad de establecer una minuciosa correlación clínica.

Características clínicas

Las lesiones de la dermatitis eczematosas aguda son placas exudativas pruriginosas (con picor), edematosas, que a menudo contienen vesículas y ampollas. Con la exposición persistente al antígeno, las lesiones pueden volverse progresivamente descamativas (hiperqueratósicas) a medida que aumenta el grosor de la epidermis (acantosis). Algunos cambios se producen o exacerban por el rascado o el frotamiento de la lesión (v. más adelante «Liquen simple crónico»). En ocasiones, las causas clínicas del eccema se dividen en internas —reacción a un antígeno interno circulante, como un alimento o un fármaco— y externas —como consecuencia del contacto con un antígeno externo (como una hiedra venenosa)—.

A menudo la susceptibilidad a la dermatitis atópica es hereditaria. El trastorno es concordante en el 80% en los gemelos monocigóticos y en el 20% de los dicigóticos. Normalmente aparece en la primera infancia y en la mayoría de los casos desaparece en la edad adulta. Los niños con dermatitis atópica con frecuencia presentan asma y rinitis alérgica, lo que conforma la denominada tríada atópica.

Eritema multiforme

El eritema multiforme es un trastorno poco frecuente normalmente autolimitado que parece ser una *respuesta de hipersensibilidad a ciertas infecciones y fármacos*. Las infecciones previas comprenden herpes simple y las causadas por micoplasmas y algunos hongos. Entre los fármacos implicados se encuentran sulfonamidas, penicilina, salicilatos, hidantoínas y antipalúdicos. Los pacientes presentan una *amplia variedad de lesiones (de ahí su denominación, «multiforme»)* con *máculas, pápulas, vesículas y ampollas, así como las lesiones en diana características correspondientes a máculas o pápulas rojas con centros vesiculosos pálidos o erosionados*

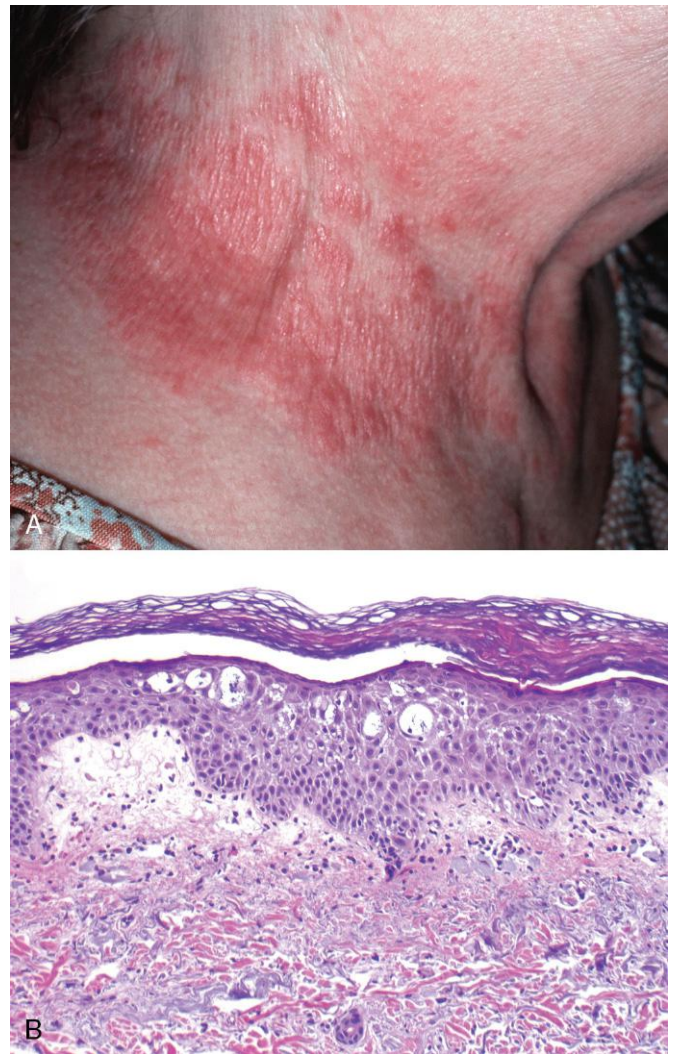


Figura 23-1 Dermatitis eczematosas. **A.** El eritema y la descamación que se presentan se debe a una dermatitis de contacto inducida por níquel, producida en esta mujer por un collar. **B.** Microscópicamente, se aprecia acumulación de líquido (espongiosis) entre las células de la epidermis, que puede evolucionar para formar vesículas pequeñas cuando las uniones intercelulares se estiran hasta romperse.

(fig. 23-2). El daño epitelial parece ser consecuencia de la acción de los linfocitos T citotóxicos que se alojan en la piel que atacan a las células basales de la piel y las mucosas, que pueden presentar antígenos que dan reacciones cruzadas con el fármaco o el microbio causante.

MORFOLOGÍA

Una vez desarrolladas, las lesiones muestran el característico aspecto «en diana» (fig. 23-2, A). Las lesiones iniciales muestran un infiltrado linfocítico perivascular superficial asociado a edema de la dermis y migración de los linfocitos hacia la unión dermoepidérmica en estrecha asociación con los queratinocitos degenerados (fig. 23-2, B). Con el tiempo, aparecen zonas confluentes discretas de necrosis de la zona basal de la epidermis, con la formación concomitante de ampollas. En la forma menos frecuente y más grave de esta enfermedad, la **necrólisis epidérmica tóxica**, la necrosis se extiende por todo el grosor de la epidermis.

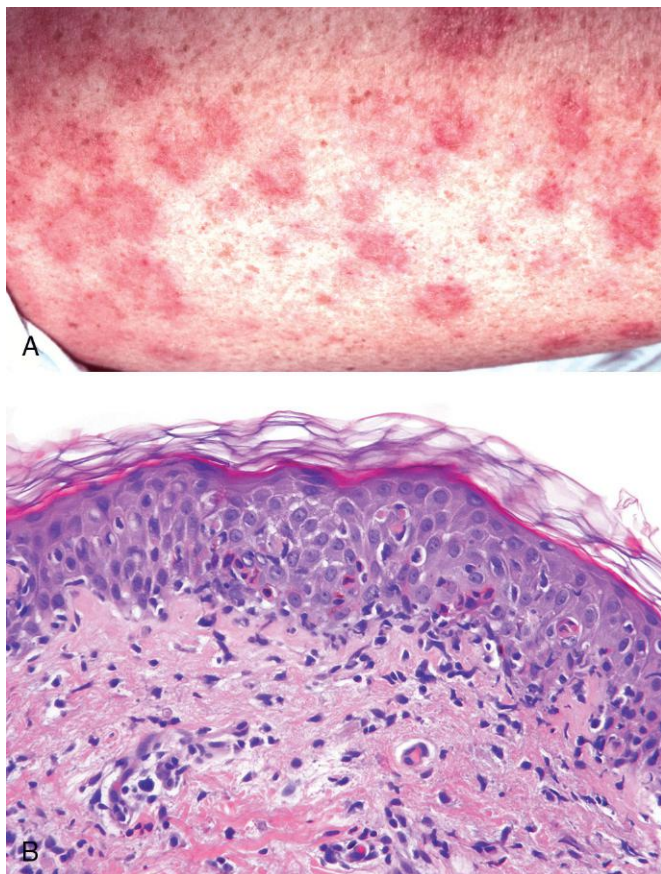


Figura 23-2 Eritema multiforme. **A.** Las lesiones con forma de diana consisten en una ampolla central pálida o una zona de necrosis de la epidermis rodeada por eritema macular. **B.** Las lesiones iniciales muestran un agregado de linfocitos siguiendo la unión dermoepidérmica (dermatitis de la interfase) asociado a queratinocitos dispersos con núcleos oscuros de volumen reducido y citoplasma eosinófilo que sufren apoptosis.

Características clínicas

El eritema multiforme muestra un amplio abanico de intensidades. Las formas asociadas a infección (con mayor frecuencia, por virus del herpes) son menos intensas, mientras que el eritema multiforme causado por fármacos puede evolucionar a erupciones más graves y potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Estas formas suponen una amenaza para la vida del paciente, porque provocan el desprendimiento de grandes proporciones de epidermis con pérdida de líquidos e infecciones parecidas a las encontradas en los sujetos quemados. Estas formas graves aparecen con mayor frecuencia como reacciones idiopáticas a fármacos.

DERMATOSIS INFLAMATORIAS CRÓNICAS

Las dermatosis inflamatorias crónicas son afecciones persistentes de la piel que muestran sus características más típicas a lo largo de muchos meses o años, si bien pueden comenzar con una fase aguda. La superficie de la piel de algunas dermatosis inflamatorias crónicas aparece rugosa, como consecuencia de la formación y del desprendimiento de una descamación excesiva o anómala.

Psoriasis

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica frecuente que afectan al 1-2% de personas que residen en EE. UU. En estudios epidemiológicos recientes se ha demostrado que esta enfermedad se asocia a un aumento de riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, una relación que podría estar relacionada con un estado inflamatorio crónico. La psoriasis también se asocia hasta en el 10% de los casos a artritis, que en algunos pacientes puede ser grave.

PATOGENIA

La psoriasis es una enfermedad inmunitaria multifactorial a la cual contribuyen factores tanto genéticos (p. ej., tipo de antígeno leucocítico humano [HLA]) como medioambientales. Se desconoce si los antígenos desencadenantes son propios o del entorno. Las poblaciones de linfocitos T sensibilizadas, incluidos los linfocitos CD4+ T_H17 y T_H1 y CD8+, se alojan en la dermis y se acumulan en la epidermis. Esas células segregan citocinas y factores de crecimiento que determinan la hiperproliferación de los queratinocitos, con lo que dan lugar a las lesiones características. Las lesiones psoriásicas pueden ser inducidas en las personas susceptibles por un traumatismo local (**fenómeno de Koebner**), que puede desencadenar una respuesta inflamatoria local que favorece el desarrollo de la lesión. En los estudios de asociación pangenómicos (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) se ha relacionado el aumento de riesgo de psoriasis con los polimorfismos en los locus HLA y los genes que afectan a la presentación del antígeno, la señalización del factor de necrosis tumoral (TNF) y la función de barrera de la piel.

MORFOLOGÍA

La lesión típica es una **placa bien delimitada de color rosa o salmón revestida por una descamación blanquecina o plateada no firmemente adherida** (fig. 23-3, A). Existe un intenso engrosamiento de la epidermis (**acantosis**), con alargamiento regular hacia la parte inferior de las crestas papilares (fig. 23-3, B). El patrón de este crecimiento hacia abajo se ha comparado con «tubos de ensayo en una gradilla». El aumento del ciclo celular de la epidermis y la ausencia de maduración dan lugar a la **pérdida del estrato granuloso y una descamación paraqueratósica extensa**. Además, se aprecia adelgazamiento de la capa de células de la epidermis que revisten las puntas de las papilas de la dermis (placas suprapapilares), y vasos sanguíneos dilatados y tortuosos dentro de las papilas. Estos vasos sangran con facilidad cuando se retira la descamación, lo que da lugar a múltiples puntos de hemorragia (**signo de Auspitz**). Los neutrófilos forman pequeños agregados dentro de la epidermis superficial espongiótica y del estrato córneo paraqueratósico. Se pueden ver cambios similares en caso de infecciones micóticas superficiales, cuya presencia se debe excluir con las tinciones especiales apropiadas.

Características clínicas

La psoriasis afecta con mayor frecuencia a la piel de los codos, a las rodillas, al cuero cabelludo, a las zonas lumbosacras, al surco glúteo y al glande del pene. En el 30% de los pacientes se aprecian anomalías ungueales en las manos y los pies. En la mayoría de los casos, la psoriasis sigue una distribución limitada, pero

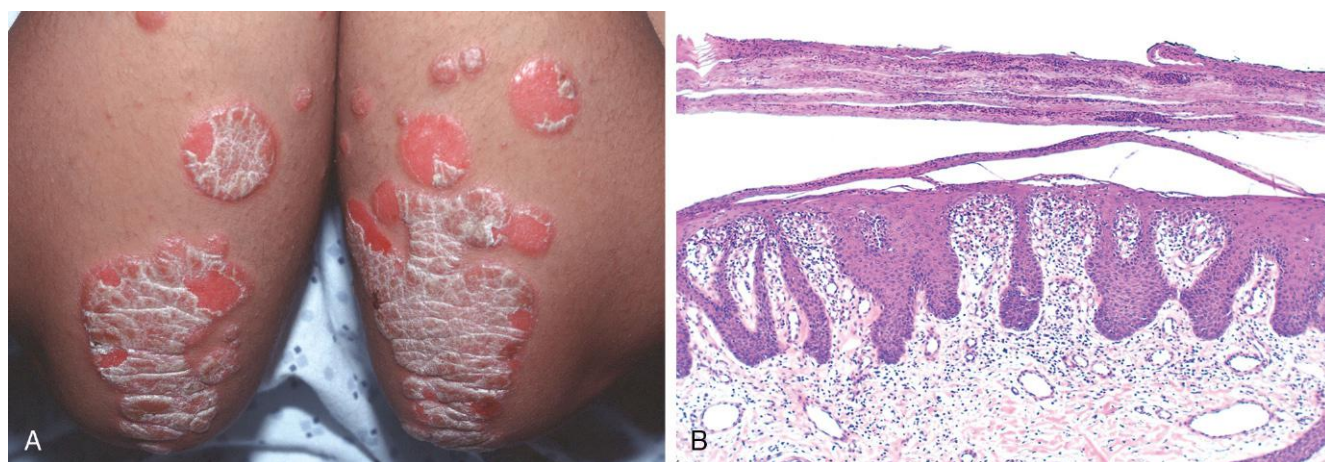


Figura 23-3 Psoriasis. **A.** Las placas crónicas de psoriasis muestran descamación plateada o blanca en la superficie de unas placas eritematosas. **B.** El examen microscópico revela una hiperplasia intensa de la epidermis, la extensión uniforme hacia el interior de las crestas papilares (hiperplasia psoriasiforme) y descamación paraqueratósica prominente con infiltrado focal de neutrófilos.

puede ser diseminada y grave. Los subtipos clínicos se definen por el patrón de afectación y la intensidad. El tratamiento tiene como objetivo prevenir la recaída o los efectos de los mediadores inflamatorios. En función de la intensidad de la enfermedad, se utilizan antiinflamatorios no esteroideos, fármacos inmunodepresores, como la ciclosporina, y antagonistas del TNF. Asimismo, se están probando agentes más modernos que inhiben las respuestas inmunitarias T_H1 y T_H17 .

Liquen plano

La expresión «pápulas planas y placas poligonales, púrpuras y pruriginosas» es el trabalenguas de las «P» que describe este trastorno que afecta a la piel y a las mucosas. Las lesiones pueden ser secundarias a la respuesta inmunitaria citotóxica mediada por linfocitos T CD8+ frente a los antígenos en la capa de células basales y la unión dermoepidérmica, que son producidos por mecanismos desconocidos, quizá como consecuencia de una infección vírica o de la exposición a fármacos.

MORFOLOGÍA

Las lesiones cutáneas del liquen plano corresponden a **pápulas pruriginosas y violáceas, con la parte superior plana**, que pueden confluir focalmente para formar placas (fig. 23-4, A). Esas pápulas a menudo resultan llamativas porque presentan unos puntos o líneas blancos, conocidos como **estrias de Wickham**. La hiperpigmentación puede ser consecuencia de la pérdida de la melanina en la dermis desde los queratinocitos dañados. Microscópicamente, el liquen plano es el prototipo de **dermatitis de la interfase**, así llamada porque las lesiones se concentran en la interfase del epitelio escamoso y la dermis papilar. Existe un infiltrado continuo denso de linfocitos que sigue la unión dermoepidérmica (fig. 23-4, B). Los linfocitos están estrechamente relacionados con queratinocitos basales, que, a menudo, se atrofian o se vuelven necróticos. Las células basales adoptan el aspecto de células más maduras del estrato espinoso (escamización), quizá en respuesta a un daño. Este patrón de inflamación hace que la interfase dermoepidérmica adopte un perfil anguloso en zigzag (en «dientes de sierra»). Se pueden ver células basales necróticas sin núcleo en la dermis

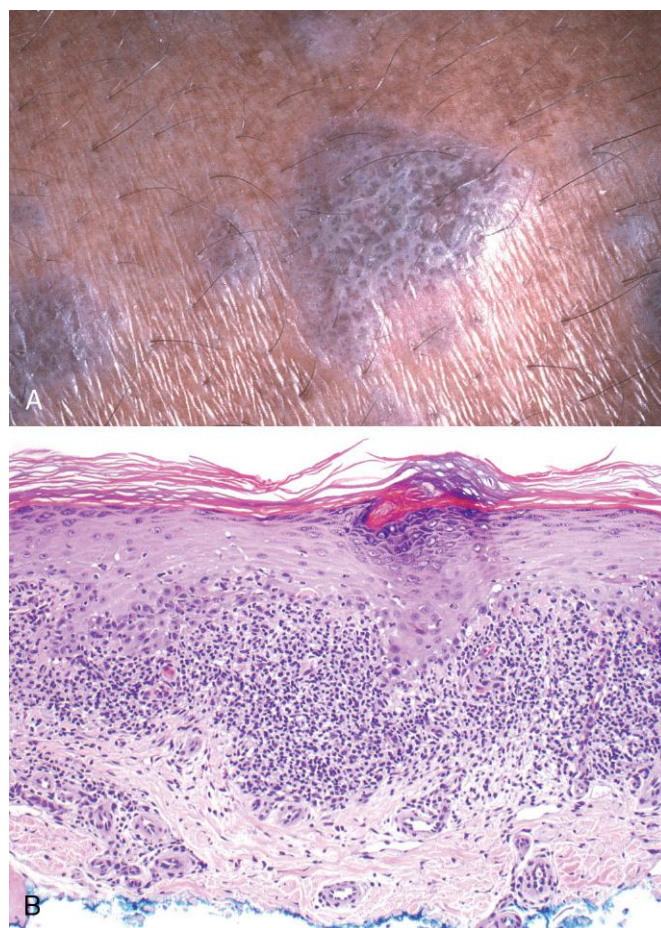


Figura 23-4 Liquen plano. **A.** Esta pápula poligonal rosa o morada de parte superior plana presenta unas marcas blancas en encaje que se conocen como estrias de Wickham. **B.** En el examen microscópico se observan características como un infiltrado en banda de linfocitos siguiendo la unión dermoepidérmica, hiperqueratosis, hipergranulosis y crestas papilares en punta (en «dientes de sierra»), que son consecuencia de la lesión crónica de la capa de células basales.

papilar inflamada, denominadas cuerpos coloides o **cuerpos de Civatte**. Aunque esas anomalías guardan algunas semejanzas con las observadas en el eritema multiforme (descritas antes), el liquen plano muestra alteraciones más maduras de cronicidad, con hiperplasia, hipergranulosis e hiperqueratosis en la epidermis.

Características clínicas

El liquen plano es un trastorno poco frecuente que normalmente se presenta en adultos de edad media. Las lesiones cutáneas son múltiples y suelen seguir una distribución simétrica, en particular en las extremidades, y a menudo aparecen en la zona de las muñecas y codos, así como en el glande del pene. En el 70% de los casos también se afecta la mucosa bucal y las lesiones se manifiestan como pápulas blancas con aspecto reticulado o a modo de red. Las lesiones cutáneas del liquen plano normalmente se resuelven espontáneamente en 1-2 años, pero las lesiones orales pueden persistir, con una intensidad suficiente como para causar problemas durante la ingesta de alimentos.

Liquen simple crónico

El liquen simple crónico se manifiesta como una aspereza de la piel que adopta un aspecto que recuerda el liquen sobre un árbol. Se trata de una respuesta a un traumatismo local repetitivo, como un rozamiento o un rascado continuados. Se observan formas nodulares, denominadas *prurigo nodular*. Se desconoce su patogenia, pero es probable que un traumatismo induzca la hiperplasia epitelial y la cicatrización final de la dermis.

MORFOLOGÍA

El liquen simple crónico se caracteriza por **acantosis, hiperqueratosis e hipergranulosis**. Asimismo, se observan alargamiento de las crestas papilares, fibrosis de la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio crónico de la dermis (fig. 23-5). Esas lesiones tienen una apariencia de piel palmar y plantar normal, en la cual el engrosamiento actúa como mecanismo de adaptación ante el estrés mecánico reiterado.



Figura 23-5 Liquen simple crónico. La acantosis con hiperqueratosis y la hipergranulosis son inconfundibles. También se observa fibrosis superficial de la dermis y ectasia vascular, ambas características frecuentes.

Características clínicas

A menudo las lesiones son elevadas, eritematosas y descamativas, y pueden confundirse con neoplasias queratinocíticas. El liquen simple crónico puede superponerse a otras dermatosis (la mayoría de las veces, pruriginosas) y enmascararlas. Por tanto, es importante descartar cualquier causa subyacente, sin olvidar que la lesión puede estar relacionada exclusivamente con un traumatismo.

RESUMEN

Dermatosis inflamatorias

- Existen muchas dermatosis inflamatorias específicas, que pueden estar mediadas por anticuerpos IgE (urticaria), linfocitos T específicos del antígeno (eccema, eritema multiforme y psoriasis) o traumatismos (liquen simple crónico).
- Esos trastornos se pueden agrupar en función de los patrones de la inflamación (p. ej., dermatitis de la interfase en el liquen plano y el eritema multiforme).
- Determinar la correlación clínica es esencial para diagnosticar las enfermedades cutáneas específicas, ya que muchas presentan características histológicas inespecíficas superpuestas.

DERMATOSIS INFECCIOSAS

Infecciones bacterianas

En la piel se producen numerosas infecciones bacterianas que varían desde afecciones superficiales, conocidas como *impétigo*, hasta abscesos más profundos en la dermis causados por anaerobios como *Pseudomonas aeruginosa*, asociados a heridas punzantes. La patogenia es similar a la de infecciones microbianas producidas en otras zonas (v. capítulo 8). A continuación, solo se describe el impétigo.

MORFOLOGÍA

El impétigo se caracteriza por la acumulación de neutrófilos por debajo del estrato córneo que, a menudo, produce una pústula en esta zona. La alternancia reactiva inespecífica en la epidermis y la inflamación superficial de la dermis acompañan estos hallazgos. Los cocos bacterianos de la epidermis superficial se pueden demostrar mediante la tinción de Gram.

Características clínicas

El *impétigo*, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de la piel, se observa principalmente en niños. El microorganismo causante normalmente es *Staphylococcus aureus* o, con menor frecuencia, *Streptococcus pyogenes*, y se suele adquirir mediante el contacto directo con la fuente. A menudo comienza como una mácula pequeña aislada, habitualmente en los miembros o en la cara, cerca de la nariz o de la boca (fig. 23-6), que evoluciona con rapidez a una lesión de mayor tamaño con una costra melicérica de suero seco. Esta afección es más frecuente en personas colonizadas por *S. aureus* o *S. pyogenes* (normalmente, en la zona nasal o anal). Clínicamente, puede ser útil el cultivo microbiológico con antibiograma frente a varios antibióticos. Una forma bullosa menos frecuente de impétigo infantil puede parecerse a un trastorno autoinmunitario con ampollas.



Figura 23-6 Impétigo. El brazo de este niño está afectado por una infección bacteriana superficial que produce las lesiones eritematosas a modo de pústulas con costras formadas por suero seco.

(Por cortesía de la Dra. Angela Wyatt, Bellaire, Texas.)

Infecciones micóticas

La intensidad de las infecciones micóticas es variable; pueden ser desde superficiales, por especies de *Tinea* o *Candida*, hasta potencialmente mortales en personas inmunodeprimidas, por especies de *Aspergillus*. Asimismo, pueden ser superficiales (estrato córneo, pelo y uñas), profundas (dermis o subcutáneo) o sistémicas; estas últimas surgen por la diseminación hematológica, a menudo en un paciente inmunodeprimido.

MORFOLOGÍA

El aspecto histológico varía en función del microorganismo, de la respuesta del huésped y del grado de sobreinfección. Las infecciones superficiales a menudo se asocian a un infiltrado neutrófilo en la epidermis. En algunos casos, se presenta una dermatitis eczematosa leve junto a neutrófilos intraepidérmicos, mientras que otras infecciones (p. ej., *Candida*) pueden inducir una hiperplasia psoriasiforme. Las infecciones micóticas profundas producen un daño tisular mayor y, con frecuencia, provocan una respuesta granulomatosa, probablemente inducida por una respuesta inmunitaria más enérgica del huésped. *Aspergillus* puede ser angioinvasor. Las tinciones con ácido peryódico de Schiff (PAS) y plata metenamina de Gomori son útiles para identificar los hongos.

Características clínicas

Las infecciones superficiales normalmente producen máculas eritematosas con descamación superficial, que puede ser pruriginosa, mientras que las más profundas, como las que se observan en caso de infección por *Aspergillus* en personas inmunodeprimidas, son eritematosas y, a menudo, nodulares, e incluso muestran signos de hemorragia local. Con frecuencia, las infecciones superficiales por *Candida* inducen lesiones similares a la psoriasis, por lo que es esencial excluir las infecciones micóticas cuando se considera un diagnóstico de psoriasis en un paciente nuevo.

Verrugas

Las verrugas son lesiones frecuentes en niños y adolescentes, si bien puede encontrarse en cualquier grupo de edad. Se deben al virus del papiloma humano (VPH). Su transmisión suele implicar el contacto directo con un sujeto infectado o la autoinoculación. En general, las verrugas son autolimitadas y se resuelven espontáneamente en un plazo de 6 meses a 2 años.

PATOGENIA

Como ya se ha comentado, las verrugas son causadas por el VPH. Algunos miembros de la familia de este virus se asocian a lesiones preneoplásicas y cánceres infiltrantes de la región anogenital (v. capítulos 5 y 17). Al contrario que los carcinomas asociados a VPH, la mayoría de las verrugas se deben a subtipos de VPH de bajo riesgo que carecen de potencial para transformarse. Igual que los de alto riesgo, estos virus de bajo riesgo expresan las oncoproteínas víricas E6 y E7, que conducen a anomalías del crecimiento de las células epidérmicas y prolongan su supervivencia. Se desconoce por qué los virus de bajo riesgo causan verrugas en lugar de cáncer. Se han propuesto diferencias funcionales sutiles debidas a la variación estructural en las proteínas E6 y E7 que afectan a las interacciones con las proteínas del huésped, así como diferencias en la capacidad de las distintas cepas del virus de evadir la respuesta inmunitaria. Esta suele limitar el crecimiento de esos tumores, y a menudo la inmunodeficiencia se asocia a un mayor número de verrugas de mayor tamaño.

MORFOLOGÍA

Se pueden identificar distintos tipos de verrugas en función de su aspecto macroscópico y su localización, y, en general, están causadas por distintos subtipos de VPH. La **verruga vulgar** (fig. 23-7, A), el tipo más frecuente de verruga, se puede presentar en cualquier lugar, pero se encuentra con mayor frecuencia en las manos, en particular en las superficies dorsales y las zonas periungueales, donde aparece como una pápula gris blanquecina o parda, plana o convexa, con un tamaño de entre 0,1 a 1 cm y con una superficie áspera a modo de guijarros. La **verruga plana** es frecuente en la cara o superficies dorsales de las manos. Se trata de máculas planas y lisas de color pardo. Las **verrugas plantares y palmares** se presentan en plantas y palmas, respectivamente, como lesiones ásperas y descamativas que pueden alcanzar 1-2 cm de diámetro y después confluyen para formar una superficie que se puede confundir con un callo ordinario. El **condiloma acuminado (verruga venérea)** se presenta en el pene, los genitales femeninos, la uretra y las áreas perianales (v. capítulos 17 y 18). Las características histológicas comunes a las verrugas son la **hiperplasia de la epidermis**, que, a menudo, es de tipo ondulante (lo que se conoce como hiperplasia verrugosa o papilomatosa de la epidermis) (fig. 23-7, B, imagen superior), y la vacuolización citoplasmática (**coilocitosis**), que afecta preferentemente a las capas más superficiales de la epidermis y produce halos de palidez alrededor de los núcleos infectados. Las células infectadas también pueden demostrar gránulos prominentes de queratohialina y agregados intracitoplasmáticos eosinófilos irregulares de proteínas que se producen como consecuencia del deterioro de su maduración (fig. 23-7, B, imagen inferior).

TRASTORNOS BULLOSOS

Aunque las vesículas y las ampollas aparecen como un fenómeno secundario en varios trastornos no relacionados (p. ej., en la infección por virus del herpes o en la dermatitis espongiótica), existe un grupo de procesos en los que las ampollas

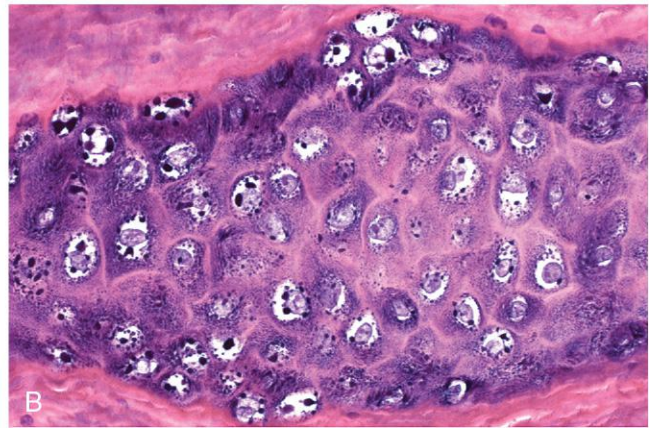
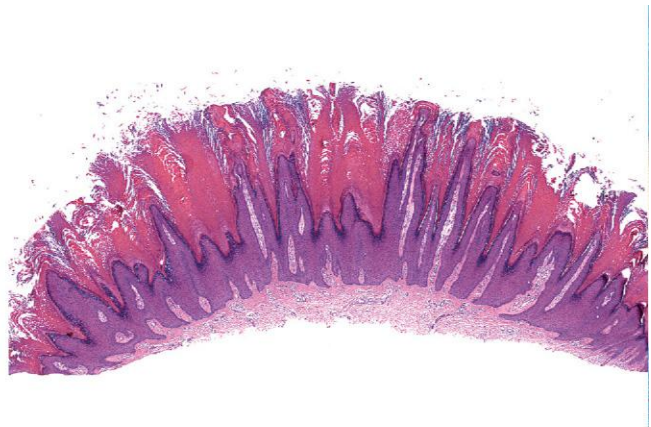


Figura 23-7 Verruga vulgar. **A.** Verrugas múltiples, con las superficies ásperas características en empedrado. **B.** Microscópicamente, las verrugas vulgares contienen zonas de proliferación papilar en la epidermis que, a menudo, emiten radiaciones simétricas como las puntas de una corona (parte superior). A mayor aumento se visualiza la palidez del núcleo, los gránulos prominentes de queratohialina y los cambios citopáticos relacionados (parte inferior).

son la característica principal y más distintiva. En ellos, las ampollas tienden a presentarse en zonas específicas de la piel, una distinción morfológica que es fundamental para establecer el diagnóstico (fig. 23-8).

Pénfigo (vulgar y foliáceo)

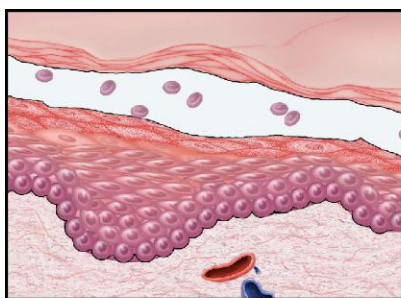
El pénfigo es un trastorno bulloso autoinmunitario poco frecuente que se produce como consecuencia de la pérdida de las uniones intercelulares normales dentro de la epidermis y de la mucosa escamosa. Existen tres variantes principales:

- Pénfigo vulgar (el tipo más frecuente)
- Pénfigo foliáceo
- Pénfigo paraneoplásico

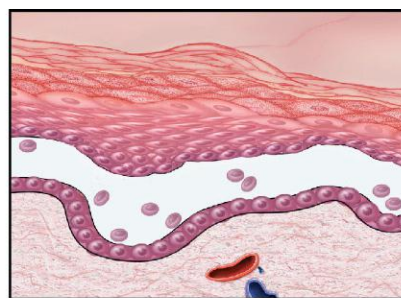
El último de ellos se asocia a un proceso maligno interno y no se describirá.

PATOGENIA

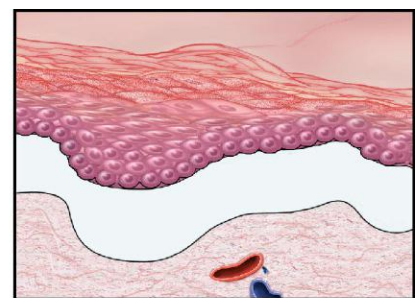
Tanto el pénfigo vulgar como el foliáceo son enfermedades autoinmunitarias en las que las lesiones se deben a una reacción de hipersensibilidad de tipo II mediada por anticuerpos (v. capítulo 4). Los anticuerpos patógenos son autoanticuerpos IgG que se unen a las proteínas de los desmosomas intercelulares (desmogleína de tipos I y 3) de la piel y las mucosas. Los anticuerpos alteran la función adhesiva intercelular de los desmosomas y pueden activar



A Subcorneal



B Suprabasal



C Subepidérmica

Figura 23-8 Niveles de formación de ampollas. **A.** Ampollas subcorneales (como en el pénfigo foliáceo). **B.** Ampollas suprabasales (como en el pénfigo vulgar). **C.** Ampollas subepidérmicas (como en el pénfigoide bulloso o la dermatitis herpetiforme). El grado de separación de la epidermis permite establecer el diagnóstico diferencial de los trastornos bullosos.

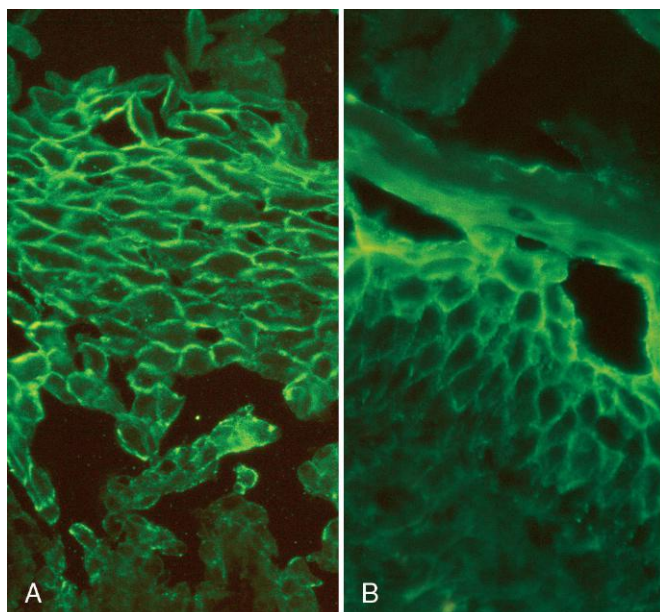


Figura 23-9 Hallazgos en la inmunofluorescencia directa en el pénfigo. **A.** Pénfigo vulgar. Se aprecia el depósito uniforme de inmunoglobulinas y complemento (verde) siguiendo las membranas celulares de los queratinocitos en un patrón característico en «red de pesca». **B.** Pénfigo foliáceo. Los depósitos de inmunoglobulinas están limitados a las capas superficiales de la epidermis.

también las proteasas intercelulares. La distribución de esas proteínas dentro de la epidermis determina la localización de las lesiones. El estudio mediante inmunofluorescencia directa permite localizar las lesiones con un patrón característico a modo de red de pesca formado por los depósitos intercelulares de IgG (fig. 23-9). Igual que sucede en otras enfermedades autoinmunitarias, el pénfigo está vinculado a alelos concretos del sistema HLA.

MORFOLOGÍA

El **pénfigo vulgar**, el tipo más frecuente con diferencia, afecta tanto a la mucosa como a la piel, especialmente en el cuero cabelludo, la cara, las axilas, la ingle, el tronco y los puntos de presión. Las lesiones son vesículas y ampollas flácidas superficiales que se rompen con facilidad, dejando erosiones profundas y, a menudo, extensas, revestidas por una costra de suero (fig. 23-10, A). El **pénfigo foliáceo**, una forma menos frecuente pero más benigna de pénfigo, da lugar a ampollas limitadas a la piel, con afectación de mucosas solo en casos aislados. Las ampollas de este trastorno son superficiales, de manera que se ven zonas más limitadas de eritema y costras por las ampollas rotas (fig. 23-11, A).

El denominador histológico común de todas las formas de pénfigo es la **acantólisis**, la lisis de las uniones adhesivas intercelulares entre las células epiteliales escamosas adyacentes que da lugar al abombamiento de las células desprendidas. En el pénfigo vulgar, la acantólisis afecta selectivamente a las capas de células situadas inmediatamente por encima de la capa de células basales, lo que da lugar a una **ampolla acantolítica suprabasal** (fig. 23-10, B). En el pénfigo foliáceo la acantólisis

afecta selectivamente a la epidermis superficial a la altura del estrato granuloso (fig. 23-11, B). En todas las formas de pénfigo se observan infiltrados variables en las capas superficiales de la dermis, con linfocitos, macrófagos y eosinófilos.

Características clínicas

El pénfigo vulgar es un trastorno poco frecuente que habitualmente se produce en ancianos y que afecta más a las mujeres que a los hombres. Las lesiones son dolorosas, en particular cuando se rompen, y es frecuente encontrar infecciones secundarias. La mayoría de los casos se asocian a afectación orofaríngea en algún momento de su evolución. La mayor parte de los pacientes afectados necesitan tratamiento inmunosupresor, en ocasiones durante el resto de sus vidas. Los fármacos pueden causar pénfigo y, cuando lo hacen, los afectados presentan, más a menudo, pénfigo foliáceo y no la variante vulgar. También hay una forma endémica infrecuente de pénfigo foliáceo en Sudamérica (donde recibe el nombre de *fogo selvagem*) que podría estar asociada a la picadura de mosca negra.

Penfigoide buloso

El penfigoide buloso es otro trastorno buloso adquirido característico que tiene una base autoinmunitaria.

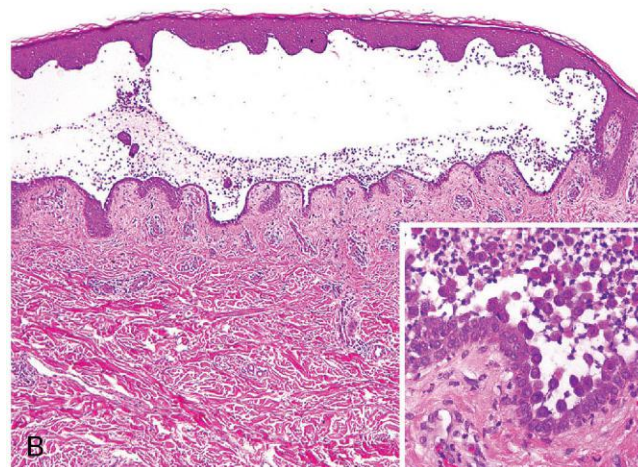


Figura 23-10 Pénfigo vulgar. **A.** Esta erosión en la pierna representa un grupo de ampollas confluentes, «destechadas». **B.** La acantólisis suprabasal da lugar a una ampolla intraepidérmica en la que se ven los queratinocitos redondeados y disociados (acantolíticos) llenos (recuadro).



Figura 23-11 Pénfigo foliáceo. **A.** Aspecto macroscópico de una ampolla típica, que sufre una erosión menor que la que se observa en el pénfigo vulgar. **B.** Aspecto microscópico de una ampolla subcorneal característica.

PATOGENIA

Las ampollas del pénfigoide buloso se producen por el depósito lineal de anticuerpos IgG y complemento en la membrana basal de la epidermis (fig. 23-12, A). También se detecta reactividad en las placas de inserción de la membrana basal (hemidesmosomas), donde se localiza la mayoría del antígeno del pénfigoide buloso (colágeno de tipo XVII). Normalmente, esta proteína participa en la adhesión dermoepidérmica. Los autoanticuerpos IgG frente a los componentes del hemidesmosoma fijan el complemento y causan la lesión tisular al reclutar neutrófilos y eosinófilos.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, las lesiones del pénfigoide buloso aparecen como ampollas tensas llenas de un líquido transparente sobre una piel normal o eritematosa (fig. 23-12, B). El pénfigoide buloso se caracteriza por ampollas **subepidérmicas no acanto-líticas**. Las lesiones iniciales muestran un infiltrado perivascular de linfocitos y un número variable de eosinófilos, neutrófilos aislados y edema de la zona superficial de la dermis y vacuolización asociada de la capa de células basales. La capa de células basales

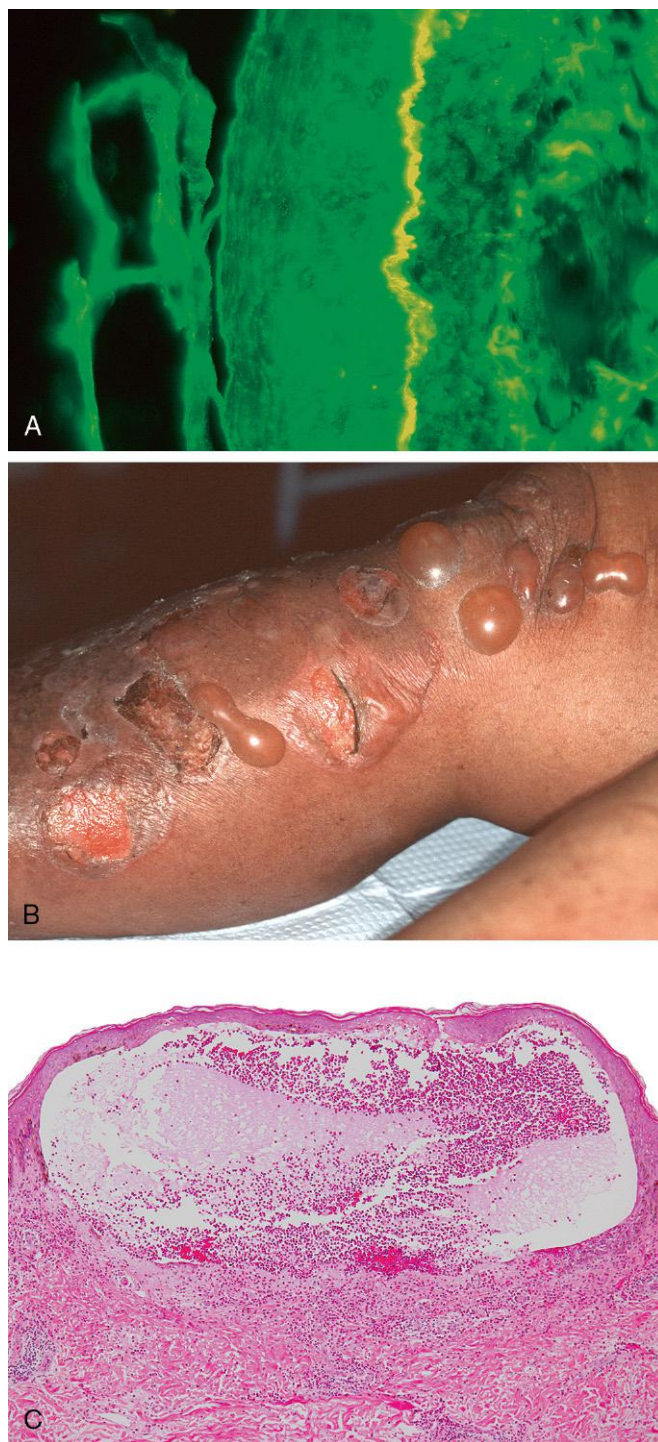


Figura 23-12 Pénfigoide buloso. **A.** Depósito de anticuerpos IgG detectados mediante inmunofluorescencia directa como una banda lineal que delimita la zona de la membrana basal subepidérmica (la epidermis queda en el lado izquierdo de la banda fluorescente). **B.** Aspecto macroscópico de las ampollas tensas y llenas de líquido características. **C.** Vesícula subepidérmica con infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos.

(C, por cortesía del Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)

vacuoladas da lugar, finalmente, a una ampolla llena de líquido (fig. 23-12, C). El techo de la ampolla comprende todo el espesor de la epidermis con uniones intercelulares intactas, una distinción clave respecto a las ampollas que aparecen en el pénfigo.

Características clínicas

Las ampollas no se rompen con tanta facilidad como en el pénfigo y, si no se complican por una infección, se curan sin dejar cicatriz. La enfermedad tiende a seguir una evolución remitente y recidivante, y responde a fármacos inmunosupresores tópicos o sistémicos. El pénfigoide gestacional (también conocido como *herpes gestacional*, una denominación que induce a error) es un subtipo clínicamente diferenciado que aparece de forma súbita durante el segundo o tercer trimestre del embarazo. También se debe a la presencia de autoanticuerpos frente a BPAG, y habitualmente se resuelve después del parto, aunque puede reaparecer en gestaciones futuras.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es otro tipo de trastorno bulloso autoinmunitario que se caracteriza por una *urticaria intensamente pruriginosa y vesículas agrupadas*. Afecta predominantemente a los hombres, a menudo entre los 20 y los 40 años de edad. Hasta en el 80% de los casos se presenta asociado a enfermedad celíaca. Por el contrario, solo desarrollan dermatitis herpetiforme una minoría de los pacientes con enfermedad celíaca. Igual que esta, la dermatitis herpetiforme responde a una dieta sin gluten.

PATOGENIA

La importante asociación existente entre la dermatitis herpetiforme y la enfermedad celíaca aporta información sobre su patogenia. Las personas genéticamente predispuestas desarrollan anticuerpos IgA frente al gluten de la dieta (derivado de la proteína del trigo gliadina) y autoanticuerpos IgA que dan reacción cruzada con el endomisio y las transglutaminas tisulares, incluida la transglutaminasa epidérmica que expresan los queratinocitos. Mediante inmunofluorescencia directa, la piel muestra los **depósitos granulares de IgA** discontinuos y localizados selectivamente en las puntas de las papilas de la dermis (fig. 23-13, A). La lesión y la inflamación resultantes producen una ampolla subepidérmica.

MORFOLOGÍA

Las lesiones de la dermatitis herpetiforme son bilaterales y simétricas, y se presentan agrupadas, afectando preferentemente a las superficies extensoras, a los codos, a las rodillas, a la parte superior de la espalda y a las nalgas (fig. 23-13, B). Inicialmente, los neutrófilos se acumulan selectivamente en las **puntas de las papilas de la dermis** y forman microabscesos pequeños (fig. 23-13, C). Las células basales que revisitan esos microabscesos muestran vacuolización y separación dermoepidérmica focal hasta que, finalmente, se fusionan para formar una **ampolla subepidérmica** verdadera.

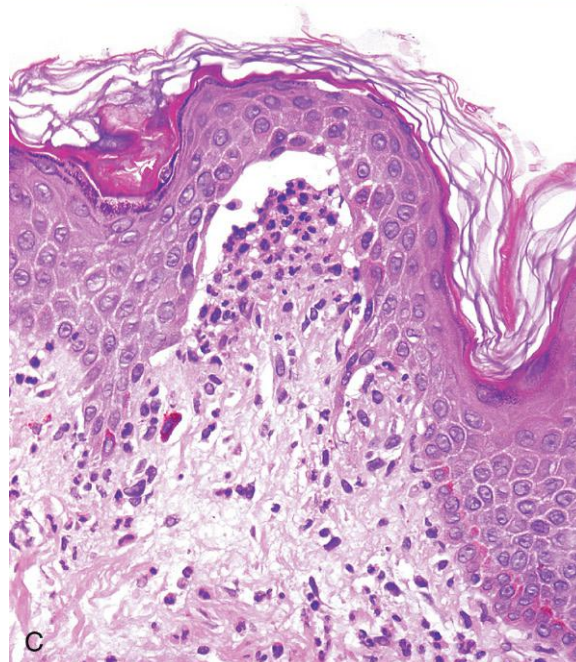
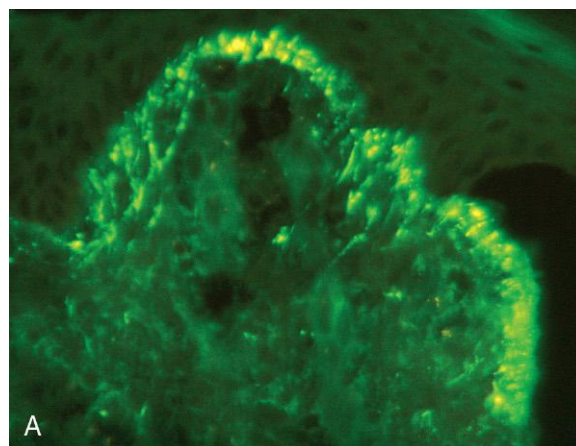


Figura 23-13 Dermatitis herpetiforme. **A.** El depósito selectivo de autoanticuerpos IgA en las puntas de las papilas de la dermis es característico. **B.** Las lesiones corresponden a ampollas eritematosas intactas y erosionadas (normalmente, por rascado), a menudo agrupadas (como aquí se aprecia en codos y brazos). **C.** Las ampollas se asocian a la lesión de la capa de células basales, inicialmente por la acumulación de neutrófilos (microabscesos) en las puntas de las papilas de la dermis.

(A, por cortesía del Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)

RESUMEN

Trastornos bullosos

- Los trastornos bullosos se clasifican en función del grado de separación de la epidermis.
- A menudo, estos trastornos se deben a autoanticuerpos específicos frente a las proteínas del epitelio o de la membrana basal que provocan el desprendimiento de los queratinocitos (acantólisis).
- El pénfigo se asocia a autoanticuerpos IgG frente a varias desmogleínas intercelulares que dan lugar a la aparición de ampollas subcorneales (pénfigo foliáceo) o suprabasales (pénfigo vulgar).
- El penfigoide buloso se asocia a autoanticuerpos IgG frente a las proteínas de la membrana basal y produce una ampolla subepidérmica.
- La dermatitis herpetiforme se asocia a autoanticuerpos IgA frente a las fibrillas, que unen la membrana basal de la epidermis con la dermis y también se caracteriza por la presencia de ampollas subepidérmicas.

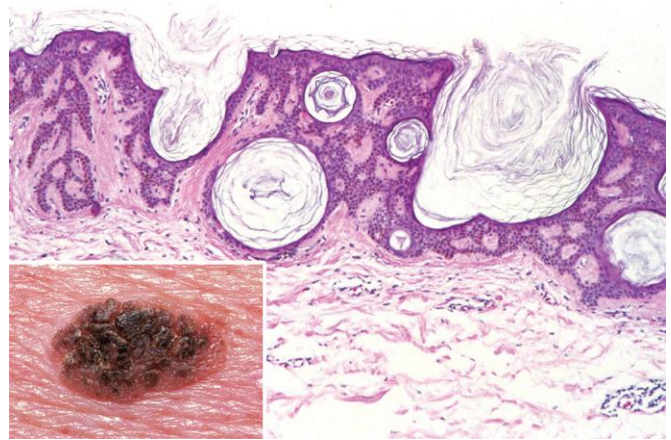


Figura 23-14 Queratosis seborreica. Esta lesión cérea, marrón y áspera parece que está «pegada» a la piel (*recuadro*). El examen microscópico muestra que la lesión consiste en una proliferación ordenada de queratinocitos basaloideos uniformes que tienden a formar microquistes de queratina (quistes córneos).

TUMORES BENIGNOS Y PREMALIGNOS

Lesiones epiteliales benignas y premalignas

Es frecuente encontrar neoplasias epiteliales benignas que probablemente surjan de las células madre que residen en la epidermis y los folículos pilosos. Esos tumores crecen hasta un tamaño limitado y, en general, no sufren transformación maligna.

Queratosis seborreica

Esos tumores epidérmicos pigmentados tan frecuentes se presentan especialmente en personas de edad media o mayores, de forma espontánea, y son particularmente numerosos en el tronco, aunque también pueden afectarse los miembros, la cabeza y el cuello.

Una parte significativa de esos tumores alberga mutaciones activadoras del *receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF)*, que posee una actividad tirosina cinasa que estimula las vías Ras y PI3K/AKT. Excepto por motivos estéticos, normalmente tienen una importancia clínica escasa. No obstante, en casos aislados pueden aparecer bruscamente cientos de lesiones como un *síndrome paraneoplásico* (signo de Leser-Trélat). Estos pacientes pueden albergar procesos malignos internos, principalmente carcinomas del tubo digestivo, que producen factores de crecimiento que estimulan la proliferación de la epidermis.

MORFOLOGÍA

Las queratosis seborreicas son **placas redondas y exofíticas a modo de monedas** de diámetro variable, desde milímetros a centímetros, que tienen un **aspecto «pegado»** (fig. 23-14, *recuadro*). Son pardas o marrón oscuro y su superficie tiene un aspecto aterciopelado o granular. En ocasiones, su color oscuro hace sospechar un melanoma, provocando su extirpación quirúrgica.

Microscópicamente, las queratosis seborreicas están formadas por sábanas monótonas de células pequeñas que se parecen a las

células basales de la epidermis normal (v. fig. 23-14). En el interior de esas células basaloideas hay una cantidad variable de pigmento melanina que es el responsable de la coloración marrón que se observa en el examen macroscópico. Se aprecia hiperqueratosis en la superficie, y la presencia de quistes pequeños llenos de queratina (quistes córneos) y el crecimiento de queratina hacia el interior de la masa tumoral principal (seudoquistes córneos) son característicos.

Queratosis actínica

Resulta claro que un proceso evidentemente maligno de la epidermis (carcinoma epidermoide) puede estar precedido por varias anomalías displásicas progresivas. Como tales lesiones suelen ser el resultado de la exposición crónica a la luz solar y se asocian a hiperqueratosis, se denomina queratosis actínicas (relacionadas con el sol). Se desconoce si todas las queratosis actínicas evolucionan a carcinoma con el tiempo. Muchas lesiones involucionan o se mantienen estables. No obstante, se malignizan en una proporción importante, lo que justifica su erradicación local, y otra proporción elevada se asocia a mutaciones *TP53* causadas por daños producidos en el ácido desoxirribonucleico (ADN) por la luz UV.

MORFOLOGÍA

Las queratosis actínicas son normalmente menores de 1 cm de diámetro, pardas-marrones o rojas, y ásperas (como papel de lija) al tacto (fig. 23-15, A). Microscópicamente, las porciones inferiores de la epidermis muestran **atipia citológica**, asociada a menudo a hiperplasia de las células basales (fig. 23-15, B) o con atrofia y adelgazamiento difuso de la superficie de la epidermis. La dermis contiene fibras elásticas azules o grises engrosadas (elastosis solar) como consecuencia del daño crónico provocado por el sol. El estrato córneo está engrosado y muestra núcleos retenidos (paraqueratosis). En algunas lesiones se observa atipia epidérmica completa. Esas lesiones se consideran formas de carcinoma epidermoide *in situ* (fig. 23-15, C).

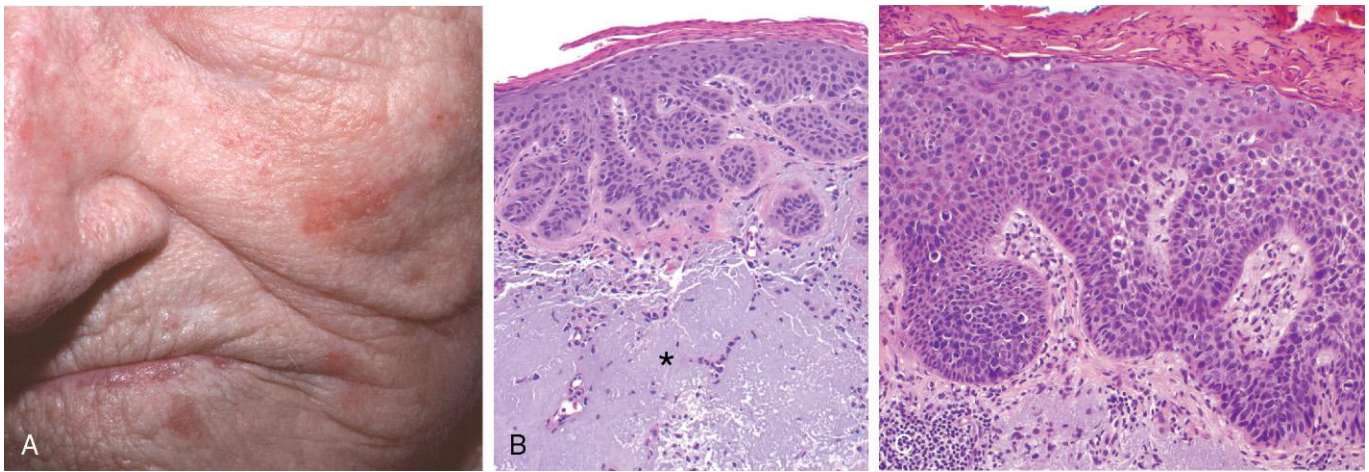


Figura 23-15 Queratosis actínica. **A.** La mayoría de las lesiones son rojas y ásperas (aspecto en papel de lija) debido a la descamación excesiva, como se aprecia en las lesiones en la mejilla, en la nariz y en la barbilla de esta paciente. **B.** Atipias en la capa de células basales (displasia) con yemas epiteliales e hiperqueratosis, paraqueratosis y elastosis solar en la dermis (asterisco) intensas asociadas. **C.** Las lesiones más avanzadas muestran atipias en todo el espesor, lo que permite su clasificación como carcinoma epidermoide *in situ*.

Características clínicas

Las queratosis actínicas son muy frecuentes en personas de piel clara y su incidencia aumenta con la edad y con la exposición al sol. Como cabría esperar, existe predilección por áreas expuestas al sol (cara, brazos o dorso de las manos). Las lesiones se pueden tratar con crioterapia local (congelación superficial) o fármacos tópicos.

RESUMEN

Lesiones epiteliales benignas y premalignas

- **Queratosis seborreica:** placas planas redondas formadas por la proliferación de células basales de la epidermis de aspecto monótono que, en ocasiones, contienen melanina. La hiperqueratosis y los quistes llenos de queratina son característicos.
- **Queratosis actínica:** presentes en la piel expuesta al sol, esas lesiones muestran atipia citológica en las partes inferiores de la epidermis que, en casos aislados, evolucionan a carcinoma *in situ*.

de función de los receptores Notch, que transmiten señales que regulan la diferenciación ordenada del epitelio escamoso normal. Además de inducir las mutaciones, la luz UV (en particular, UVB) puede tener un efecto inmunodepresor temporal en la piel con el consiguiente deterioro de la presentación del antígeno por las células de Langerhans. Este efecto puede contribuir a la carcinogénesis gracias al debilitamiento de la vigilancia inmunitaria. El riesgo es mayor en pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de la quimioterapia o de un trasplante de órganos, o que presentan una **xerodermia pigmentaria**. Los tumores de los pacientes inmunodeprimidos, en particular en los receptores de un trasplante de órganos, probablemente se asocian a infección por el VPH. Las mutaciones *TP53* causadas por el daño del ADN inducido por la luz UV son frecuentes, al igual que las mutaciones activadoras de *HRAS*. Tal como sucede con los carcinomas epidermoides de otras localizaciones, los de piel pueden estar precedidos por lesiones *in situ*.

MORFOLOGÍA

Los carcinomas epidermoides *in situ* aparecen como placas rojas muy bien delimitadas que pueden surgir a partir de una queratosis actínica previa. Las lesiones infiltrantes más avanzadas son nodulares, muestran una descamación variable y pueden ulcerarse (fig. 23-16, A). Microscópicamente, el carcinoma epidermoide *in situ* se caracteriza por células muy atípicas que aparecen en **todas las zonas** de la epidermis, con aglomeración y desorganización de los núcleos. Los tumores infiltrantes, definidos por la penetración de la membrana basal (fig. 23-16, B), muestran grados variables de diferenciación que varían desde tumores con las células organizadas en lóbulos ordenados, con una queratinización extensa, hasta neoplasias formadas por células intensamente anaplásicas, con focos de necrosis y queratinización abortiva en células aisladas (disqueratosis).

Tumores malignos de la epidermis

Carcinoma espinocelular o epidermoide

El carcinoma epidermoide es un tumor frecuente que surge en zonas expuestas al sol en personas mayores. La incidencia de esos tumores es mayor en los hombres que en las mujeres. Además de la luz solar, otros factores predisponentes son carcinógenos industriales (alquitranes y aceites), úlceras crónicas, cicatrices antiguas de quemaduras, ingestión de arsénico y radiación ionizante. Igual que sucede con los carcinomas epidermoides de otras localizaciones, los de piel pueden venir precedidos de lesiones *in situ*.

PATOGENIA

La causa exógena más frecuente del carcinoma epidermoide cutáneo es la exposición a la luz UV, que causa daños en el ADN (v. capítulo 5). Esto da lugar a mutaciones frecuentes de *TP53*, así como a mutaciones activadoras de *HRAS* y otras con pérdida

Características clínicas

A menudo, los carcinomas epidermoides infiltrantes de piel se descubren cuando aún son pequeños y resecales. Menos del 5% han metastatizado a los ganglios regionales en el momento del diagnóstico. La probabilidad de metástasis está relacionada con

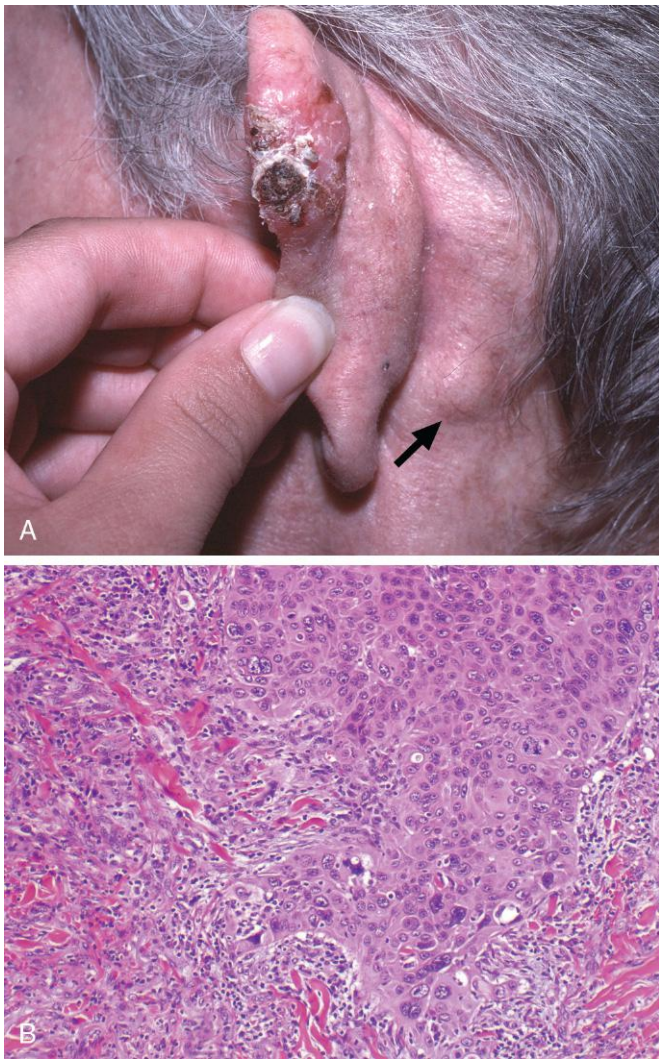


Figura 23-16 Carcinoma epidermoide infiltrante. **A.** Lesión nodular hiperqueratósica que se presenta en una oreja asociada a metástasis en un ganglio linfático retroauricular prominente (flecha). **B.** El tumor invade el colágeno que infiltra la dermis a modo de proyecciones irregulares de células escamosas atípicas, que, en este caso, muestran acantólisis.

el espesor de la lesión y el grado de invasión hacia el tejido subcutáneo. Los tumores que se originan en el contexto de las queratosis actínicas pueden ser agresivos localmente pero, en general, metastatizan solo después de períodos de tiempo prolongados, mientras que los que se desarrollan en cicatrices de quemaduras, úlceras y piel no expuesta al sol siguen un comportamiento menos predecible. En general, los carcinomas epidermoides de mucosas (oral, pulmonar, esofágica, etc.) son mucho más agresivos.

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es un *cáncer frecuente de crecimiento lento que metastatiza en raras ocasiones*. Tiende a presentarse en zonas sujetas a exposición crónica al sol y en personas con escasa pigmentación.

PATOGENIA

El carcinoma basocelular se asocia a anomalías de la regulación de la vía Hedgehog. Los defectos hereditarios de *PTCH*, un gen supresor tumoral que regula la señalización de la vía Hedgehog, provocan carcinomas basocelulares familiares

en el síndrome de Gorlin. La vía Hedgehog es un regulador importante del desarrollo embrionario, por lo que a menudo también se aprecian sutiles anomalías del desarrollo en las personas afectadas. Alguno de los componentes de la vía Hedgehog también está mutado en la inmensa mayoría de los carcinomas basocelulares esporádicos. Asimismo, las mutaciones de *TP53* son frecuentes en los tumores familiares y esporádicos.

MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los carcinomas basocelulares se presentan como **pápulas perladas, a menudo con vasos sanguíneos subepidérmicos prominentes y dilatados (telangiectasia)** (fig. 23-17, A). Algunos tumores contienen el pigmento melanina y, por tanto, su aspecto es parecido al de los nevos melanocíticos o los melanomas. Microscópicamente, las células tumorales se parecen a la capa de células basales de la epidermis normal, de la que derivan. Como pueden originarse en la epidermis o en el epitelio folicular, no se encuentran en superficies mucosas. Se observan dos patrones frecuentes: **crecimientos multifocales**, originados en la epidermis (patrón superficial), o **lesiones nodulares**, que crecen hacia el interior en la dermis como cordones e islotes de células de basofilia variable con núcleos hipercromáticos incluidos en una matriz de estroma fibrótico o mucinoso (fig. 23-17, B). Los núcleos de las células tumorales periféricas se alinean en la capa más exterior (un patrón denominado en empalizada), que, con frecuencia, se separa del estroma y crea una hendidura característica (fig. 23-17, C).

Características clínicas

Se calcula que, en EE. UU., cada año se tratan más de un millón de carcinomas basocelulares. Con diferencia, el factor de riesgo más importante es la exposición al sol. El carcinoma basocelular es más frecuente en las regiones cálidas del sur de ese país y su incidencia es 40 veces mayor en los climas soleados cercanos al ecuador, como Australia, que en los países del norte de Europa. Los tumores aislados suelen curarse mediante la extirpación local, pero aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollarán otro carcinoma basocelular en un plazo de 5 años. Las lesiones avanzadas pueden ulcerarse, y es posible que se produzca una extensa invasión local hacia el hueso o los senos faciales si se deja que las lesiones evolucionen sin iniciar tratamiento durante años.

RESUMEN

Tumores malignos de la epidermis

- La incidencia de carcinoma basocelular y epidermoide se correlaciona intensamente con el aumento de la exposición al sol a lo largo de la vida.
- El carcinoma epidermoide cutáneo puede evolucionar a partir de una queratosis actínica, pero también es producido por la exposición química, en el lugar de por quemaduras térmicas, o aparece asociado a una infección por VPH en el contexto de una inmunodepresión.
- El carcinoma epidermoide cutáneo puede dar lugar a metástasis, pero es mucho menos agresivo que su equivalente en las mucosas.
- El carcinoma basocelular, el proceso maligno más frecuente en todo el mundo, es un tumor localmente agresivo asociado a mutaciones en la vía Hedgehog. Las metástasis son muy poco frecuentes.

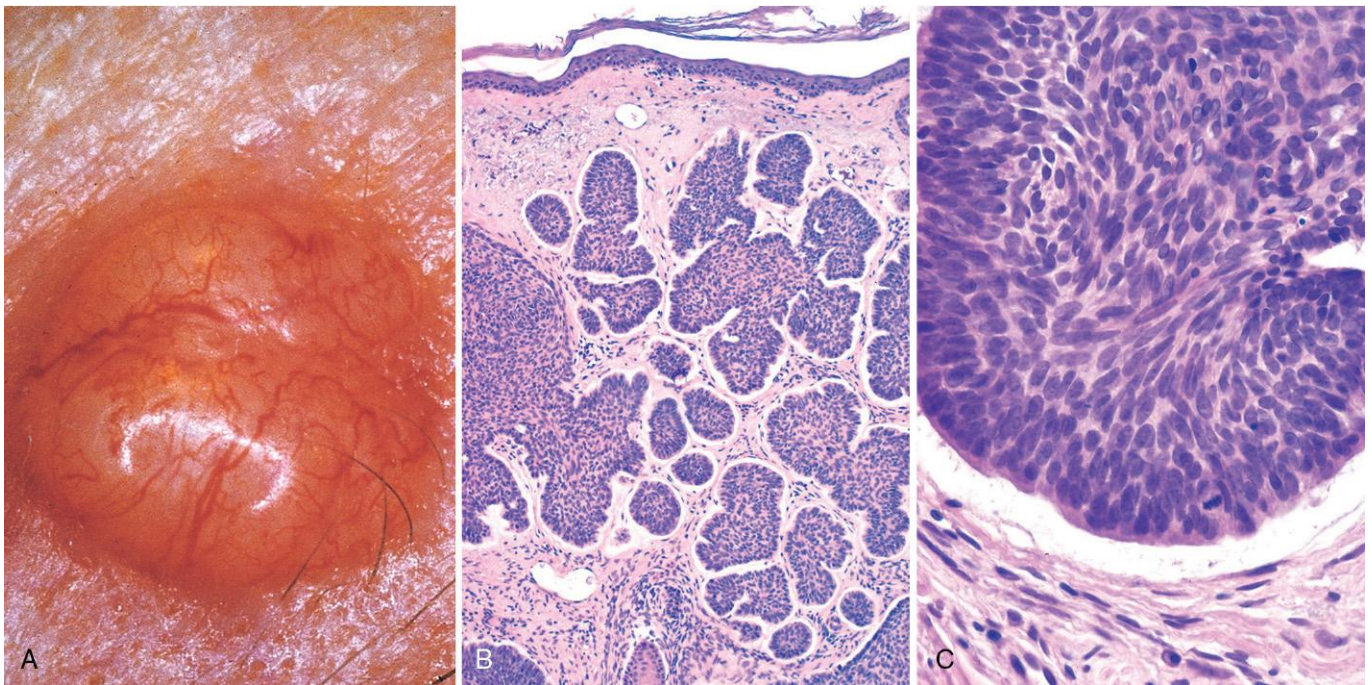


Figura 23-17 Carcinoma basocelular. **A.** Pápula perlada con superficie lisa prototípica, con vasos telangiectásicos asociados. **B.** El tumor está compuesto por nidos de células basaloideas que infiltran un estroma fibrótico. **C.** Las células tumorales tienen un citoplasma escaso y núcleos hiper cromáticos pequeños que forman una empalizada en la parte exterior del nido. La hendidura entre las células tumorales y el estroma es un artefacto muy característico del corte de las muestras.

Proliferaciones de los melanocitos

Nevos melanocíticos

Estrictamente hablando. El término *nevo* se refiere a cualquier lesión congénita de la piel. Sin embargo, el nevo *melanocítico* se refiere a cualquier neoplasia benigna congénita o adquirida de los melanocitos.

PATOGENIA

Los nevos melanocíticos son neoplasias benignas derivadas de melanocitos productores de pigmento que presentan muchas prolongaciones dendríticas, que normalmente se encuentran entremezcladas entre los queratinocitos basales. El crecimiento y la migración progresivos de las células de los nevos desde la unión dermoepidérmica hacia la dermis subyacente se acompaña de cambios que se consideran signos de **senescencia** celular (fig. 23-18). Las células superficiales de los nevos son más grandes y tienden a producir melanina y crecen en nidos. Las células más profundas de los nevos son más pequeñas, producen poco o ningún pigmento y crecen en cordones o como células aisladas. Las células más profundas del nevo presentan aspecto fusiforme y crecen en fascículos. Esta secuencia de alteraciones morfológicas tiene una gran importancia diagnóstica, ya que no aparece en los melanomas. La mayoría de los nevos benignos tienen una mutación activadora en *BRAF* que codifica una cinasa serina/treonina que actúa en la parte distal de la vía RAS en la cinasa extracelular regulada (ERK) o, con menor frecuencia, en el propio gen *NRAS*. Según los datos experimentales, la señalización desenfrenada de *BRAF*/*RAS* induce, inicialmente, la proliferación de los melanocitos, seguida de su senescencia. Se desconoce cómo se coordinan esos efectos contrapuestos, pero se cree que el «freno» de la proliferación que proporciona la senescencia inducida explica por qué son muy pocos los nevos que se transforman en melanomas malignos.

MORFOLOGÍA

Los nevos melanocíticos habituales son pápulas pardas o marrones, con pigmentación uniforme y de pequeño tamaño (diámetro transversal de 5 mm o menor) con bordes redondeados bien definidos (fig. 23-19, A). Las lesiones iniciales están formadas por células redondeadas u ovoides que crecen en «nidos» siguiendo la unión dermoepidérmica. Los núcleos son uniformes y redondeados, y contienen nucleólos inespecíficos con poca o ninguna actividad mitótica. Estas lesiones en estadios iniciales se denominan **nevos de la unión**. Finalmente, la mayoría de los nevos de la unión crecen en la dermis subyacente en forma de nidos o cordones de células (**nevos compuestos**), y en las lesiones más antiguas se pueden perder completamente los nidos de la epidermis, con lo que se crean **nevos intradérmicos** (fig. 23-19, B).

Características clínicas

Hay muchos tipos de nevos melanocíticos, con aspectos diversos. Aunque esas lesiones normalmente solo provocan problemas estéticos, pueden ser irritantes o parecerse a un melanoma, lo que hace necesaria su extracción quirúrgica. Los nevos compuestos e intradérmicos a menudo son más elevados que los de la unión.

Nevos displásicos

Los nevos displásicos pueden ser *esporádicos* o *familiares*. Estos últimos son clínicamente importantes, ya que se consideran precursores potenciales del melanoma. Igual que sucede con los nevos melanocíticos convencionales, es frecuente encontrar mutaciones activadoras *NRAS* o *BRAF* en los nevos displásicos y se cree que tienen una función patógena.

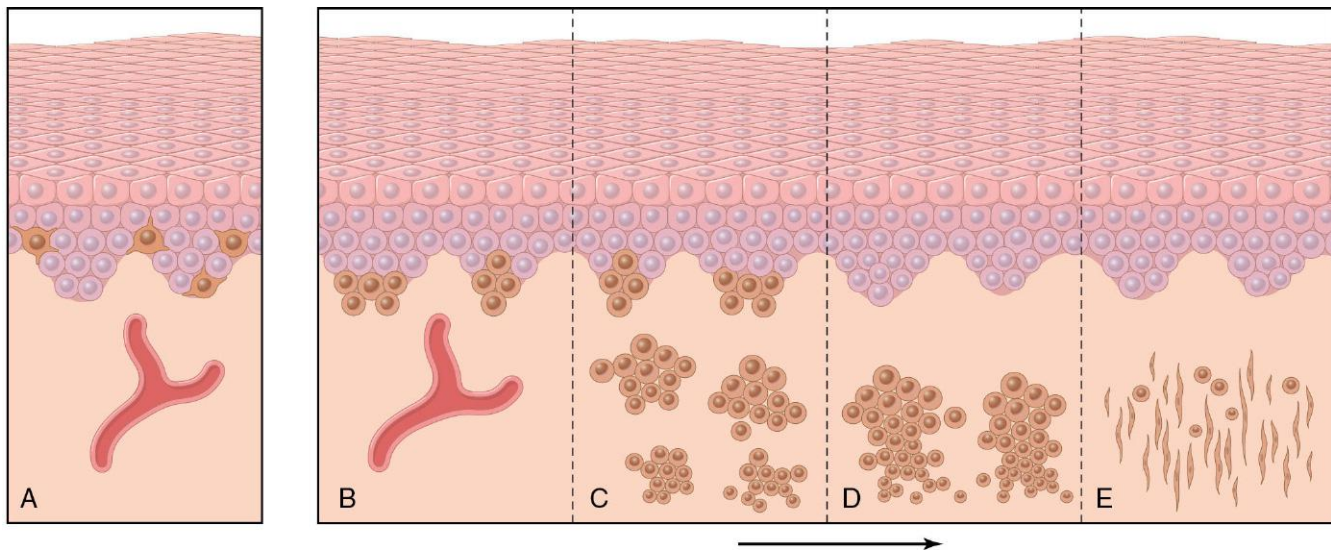


Figura 23-18 Pasos posibles en el desarrollo de los nevos melanocíticos. **A.** La piel normal solo muestra melanocitos dispersos. **B.** Nevo de la unión. **C.** Nevo compuesto. **D.** Nevo intradérmico. **E.** Nevo intradérmico con senescencia celular extensa.

MORFOLOGÍA

Los nevos displásicos son más grandes que la mayoría de los adquiridos (con un diámetro transversal a menudo mayor de 5 mm) y **su número puede ascender a varios cientos** (fig. 23-20, A). Son máculas planas o placas ligeramente elevadas, con una superficie en «empedrado». Normalmente tienen una pigmentación variable (variegada) y bordes irregulares (v. fig. 23-20, A, recuadro).

Microscópicamente, los nevos displásicos son principalmente nevos compuestos que muestran signos tanto estructurales como citológicos de anomalías de crecimiento. Los nidos de células del nevo dentro de la epidermis pueden estar aumentados de tamaño y muestran una fusión anómala, o coalescencia, con los nidos adyacentes (en forma de puentes). En el seno de este proceso, las células del nevo comienzan a reemplazar la capa normal de células basales siguiendo la unión dermoepidérmica y producen lo que se conoce como hiperplasia lentiginosa (fig. 23-20, B). La atipia citológica se define por la presencia frecuente de núcleos con perfiles irregulares, a menudo angulosos, e hiper cromáticos (v. fig. 23-20, B y C). También se aprecian alteraciones asociadas en la dermis superficial, consistentes en un infiltrado linfocítico

escaso, liberación del pigmento melanina, que es fagocitado por los macrófagos de la dermis (incontinencia de melanina), y fibrosis lineal que rodea los nidos de melanocitos en la epidermis. Estas alteraciones de la dermis forman parte de la respuesta del huésped a esas lesiones.

Características clínicas

A diferencia de los ordinarios, *los nevos displásicos tienden a presentarse tanto en superficies corporales no expuestas a la luz solar como en las zonas expuestas. El síndrome de nevos displásicos familiar guarda una importante relación con el melanoma*, de manera que el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida en las personas afectadas es prácticamente del 100%. En los casos esporádicos, solo las personas con 10 nevos displásicos o más parecen tener un aumento de riesgo de desarrollar melanoma. Se ha demostrado tanto clínica como histológicamente que los nevos displásicos se transforman en melanoma, si bien se trata de excepciones, porque la mayoría de los melanomas se originan *de novo* y no a partir de un nevo preexistente. Por tanto, la probabilidad de que un nevo en particular, displásico o de otro tipo, evolucione a melanoma es muy baja y esas lesiones

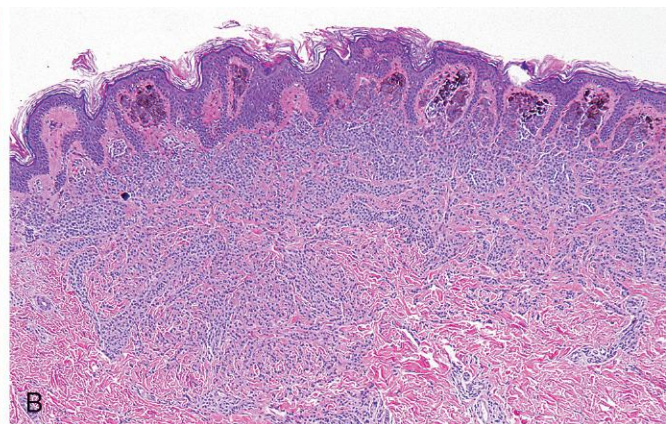


Figura 23-19 Nevo melanocítico. **A.** Los nevos melanocíticos son relativamente pequeños, simétricos y pigmentados uniformemente. **B.** Este nevo muestra melanocitos redondeados que pierden su pigmentación y se vuelven más pequeños y más separados a medida que se extienden por la dermis, signos todos ellos de la senescencia celular, indicativos de la naturaleza benigna de la proliferación.

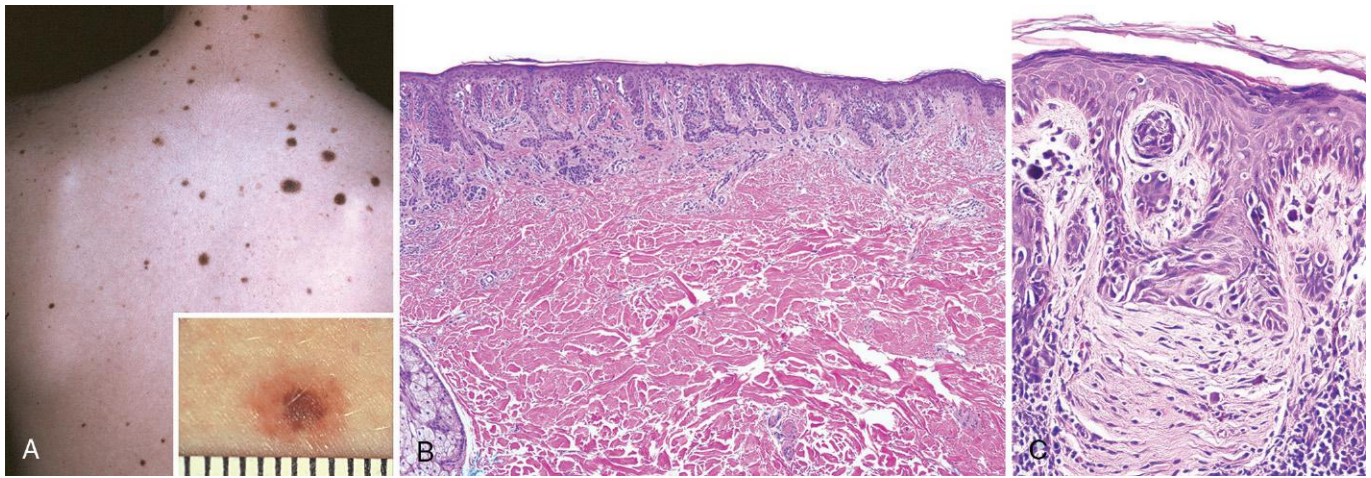


Figura 23-20 Nevos displásicos. **A.** Numerosos nevos irregulares en la espalda de un paciente con síndrome de nevos displásicos. Las lesiones normalmente son mayores de 5 mm de diámetro, y tienen bordes irregulares y pigmentación variable (*recuadro*). **B.** Los nevos displásicos compuestos presentan un componente central en la dermis con una «joroba» asimétrica formada exclusivamente por melanocitos de la unión (hiperplasia lentiginosa). El primero corresponde a una zona central más pigmentada y elevada (v. **A**, *recuadro*), y la segunda, a un borde periférico plano menos pigmentado. **C.** Otras características importantes son la atipia citológica (núcleos irregulares que se tiñen oscuros) y bandas paralelas características de fibrosis, que forman parte de la respuesta del huésped a esas lesiones.

deben considerarse más bien como marcadores de riesgo de melanoma.

Melanoma

El melanoma es menos frecuente que el carcinoma basocelular o el epidermoide, pero con una mortalidad mayor. Actualmente, la mayor parte de ellos se curan mediante cirugía, gracias a la concienciación pública ante los primeros signos de los melanomas cutáneos. No obstante, su incidencia ha aumentado de forma espectacular en las últimas décadas, como consecuencia del aumento de la exposición al sol y/o de las mayores tasas de detección fruto de una vigilancia intensiva.

PATOGENIA

Tal como sucede con otros procesos malignos cutáneos, la luz solar tiene un papel importante en el desarrollo del melanoma. La incidencia es máxima en la piel expuesta al sol, así como en zonas geográficas como Australia, donde la exposición a la luz solar es elevada y gran parte de la población tiene piel clara. La exposición intensa e intermitente a edades tempranas es particularmente nociva. En estudios recientes de «secuenciación detallada» se ha confirmado que los genomas tumorales contienen miles de mutaciones adquiridas, en su mayoría portadoras de una firma compatible con un daño del ADN inducido por la luz UV. Sin embargo, la luz solar no es el único factor predisponente, ya que también es importante la predisposición hereditaria (como acabamos de comentar en relación con el síndrome de nevos displásicos familiar).

Igual que otros cánceres, el melanoma parece desarrollarse de forma escalonada a partir de lesiones precursoras (fig. 23-21). **Los estadios clave del desarrollo tumoral están marcados por un crecimiento radial y vertical.** El **crecimiento radial** describe la tendencia inicial del melanoma a crecer horizontalmente dentro de la epidermis (*in situ*), a menudo durante un período de tiempo prolongado (fig. 23-21, D). En este estadio, las células del melanoma no tienen capacidad de metastatizar o de inducir angiogénesis. Con el tiempo, aparece un **estadio de crecimiento vertical** en el cual el tumor crece en profundidad hacia las capas

más profundas de la dermis, a modo de masa expansiva con ausencia de maduración celular (fig. 23-21, E). Es frecuente que este estadio venga anunciado por el desarrollo de un nódulo en una lesión que previamente era plana (fig. 23-22, A) y se correlaciona con la aparición de un clon de células con potencial metastásico.

La mayoría de los melanomas aparecen esporádicamente, aunque algunos son hereditarios (las tasas publicadas varían de menos del 5% hasta el 10%). El análisis genético molecular de los casos familiares y esporádicos ha aportado una información muy valiosa sobre la patogenia del melanoma. Igual que en otros tumores, la transformación maligna de los melanocitos es un proceso que se desarrolla en múltiples fases que implica la activación de mutaciones de protooncogenes y la aparición de mutaciones con pérdida de función en genes supresores tumorales. Las mutaciones en la línea germinal del gen *CDKN2A* (localizado en el cromosoma 9p21) aparecen hasta en el 40% de los pocos pacientes que presentan melanomas familiares. Este gen codifica el supresor tumoral p16, un inhibidor de cinasa dependiente de ciclina que regula la transición de la fase G₁ a la S del ciclo celular, siguiendo una vía dependiente de una proteína del retinoblastoma (v. capítulo 5). El gen *CDKN2A* también está silenciado por metilación en algunos tumores esporádicos. En una elevada proporción de melanomas se observan mutaciones somáticas activadoras en los protooncogenes *BRAF* o *NRAS*, que promueven la proliferación celular y la supervivencia al activar la vía de cinasa proteína regulada por señales extracelulares (ERK). Generalmente, se trata de mutaciones mutuamente excluyentes, ya que el gen *BRAF* actúa después de que lo haga *RAS*. Además, es frecuente ver la pérdida de función del gen supresor tumoral *PTEN*, un regulador negativo importante de la vía PI3K-AKT que también favorece el crecimiento y la supervivencia. Algunos melanomas, en particular los que se originan en partes acras y mucosas, tienen mutaciones activadoras del receptor de tipo tirosina cinasa c-KIT. Se han diseñado fármacos que inhiben selectivamente las proteínas *BRAF* y c-KIT mutantes, con respuestas espectaculares en pacientes con tumores metastásicos portadores de esas mutaciones, lo que constituye un alentador ejemplo de la terapia molecular dirigida en pacientes en los que, actualmente, no hay esperanza de curación.

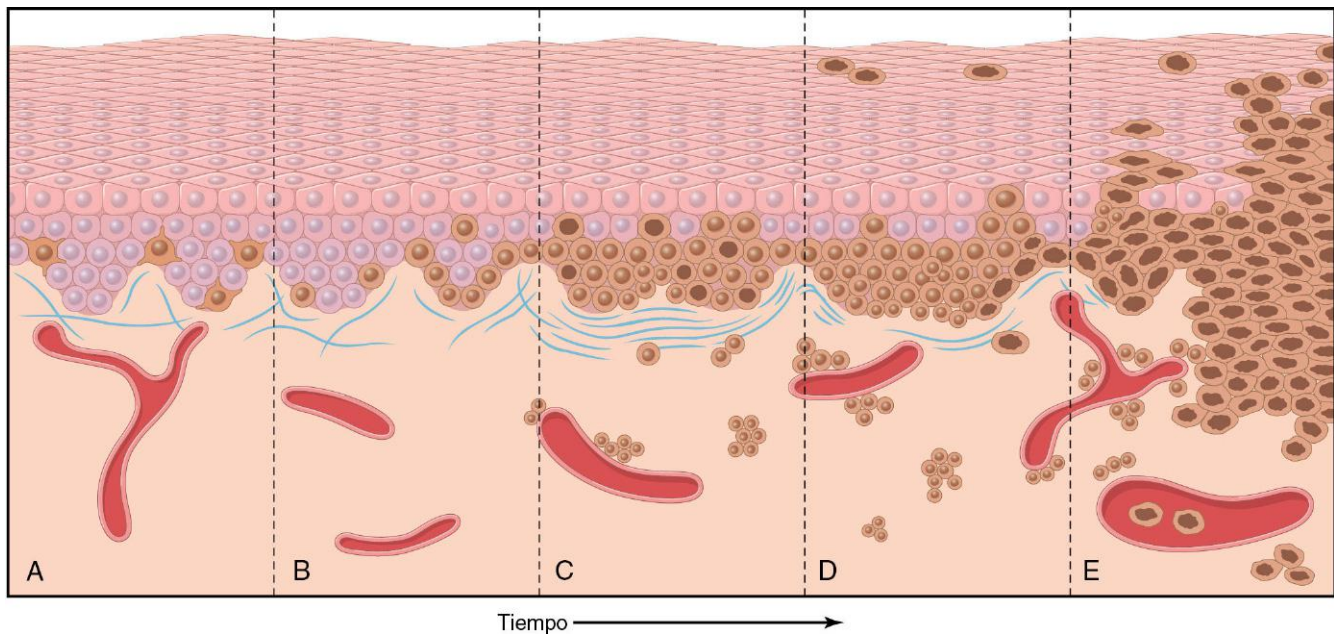


Figura 23-21 Pasos posibles en el desarrollo de un melanoma. **A.** La piel normal muestra solo melanocitos dispersos. **B.** Hiperplasia lentiginosa de melanocitos. **C.** Nevo lentiginoso compuesto con estructura y características citológicas anómalas (nevus displásicos). **D.** Estadio de crecimiento precoz o radial de un melanoma (células oscuras grandes en la epidermis) que se origina en un nevo. **E.** Melanoma en estadio de crecimiento vertical con potencial metastásico. Obsérvese que en la mayoría de los casos de melanoma no se identifica un nevo melanocítico precursor. Se cree que se originan *de novo*, quizá siguiendo la misma vía en todos los casos.

MORFOLOGÍA

A diferencia de los nevus benignos, los melanomas muestran **variaciones muy llamativas en la pigmentación**, con sombras de negro, marrón, rojo, azul oscuro y gris (fig. 23-22, A). **Los bordes son irregulares** y, a menudo, «mellados».

Microscópicamente, las células malignas crecen como nidos mal formados o como células individuales en todas las zonas de la epidermis (diseminación pagetoide) y forman nódulos expansivos en la dermis en los que constituyen los estadios de crecimiento radial y vertical, respectivamente (fig. 23-22, B y C). Es interesante que la diseminación superficial de los melanomas a menudo se asocie a un infiltrado linfocítico intenso (v. fig. 23-22, B), una característica que puede reflejar la respuesta del huésped ante los antígenos específicos del tumor.

La naturaleza y extensión del estadio de crecimiento vertical determina el comportamiento biológico de los melanomas. La determinación de estas variables, entre otras, permite establecer un pronóstico preciso.

Las células del melanoma son considerablemente más grandes que las de un nevo. Poseen unos núcleos grandes con bordes irregulares, cromatina que, típicamente, forma cúmulos en la periferia de la membrana nuclear y nucléolos eosinófilos prominentes de color «rojo cereza» (fig. 23-22, D). Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ser útiles para identificar los depósitos metastásicos (v. fig. 23-22, D, recuadro).

Características clínicas

Aunque la mayoría de esas lesiones se originan en la piel, también pueden afectar a las *superficies mucosas oral y anogenital*, al *esófago*, a las *meninges* y a los *ojos*. A continuación, se describen los melanomas cutáneos.

Normalmente, el melanoma cutáneo es asintomático, si bien el prurito puede ser su manifestación inicial. *El signo clínico*

más importante es el cambio de coloración o de tamaño de una lesión pigmentada. Los signos clínicos de alerta más importantes son:

1. Rápido aumento de tamaño de un nevo preexistente
2. Prurito o dolor en una lesión
3. Desarrollo de una lesión pigmentada nueva en la edad adulta
4. Irregularidad de los bordes de una lesión pigmentada
5. Diversos colores dentro de una lesión pigmentada

Estos principios se resumen en el denominado ABC del melanoma: *asimetría, bordes, color, diámetro* y *evolución* (cambio de un nevo existente). Resulta vital reconocer los melanomas y actuar tan rápidamente como sea posible. La inmensa mayoría de las lesiones superficiales se pueden curar mediante cirugía, mientras que el melanoma metastásico tiene un pronóstico muy malo.

La probabilidad de presentar metástasis se predice midiendo la profundidad de la invasión en milímetros en el estadio de nódulo de crecimiento vertical, desde la parte superior de la capa de células granulares de la epidermis suprayacente (espesor de Breslow). El riesgo de metástasis también aumenta en los tumores que tienen un índice mitótico alto y en los que no se puede inducir la respuesta inmunitaria local. Cuando se presentan metástasis, afectan no solo a los ganglios linfáticos regionales sino también al hígado, a los pulmones, al cerebro y prácticamente a cualquier otra localización que sea accesible por diseminación hematológica. La biopsia del ganglio linfático centinela (del primero o primeros ganglios de drenaje de un melanoma primario) en el momento de la cirugía aporta más información sobre la agresividad biológica.

En algunos casos, las metástasis pueden aparecer por primera vez muchos años después de una extirpación quirúrgica completa del tumor primario, lo que indicaría un estadio prolongado de latencia, durante el cual el tumor puede mantenerse bajo control gracias a la respuesta inmunitaria del huésped. Precisamente, conocer esta última ha permitido realizar pruebas terapéuticas con inmunomoduladores. Se han encontrado

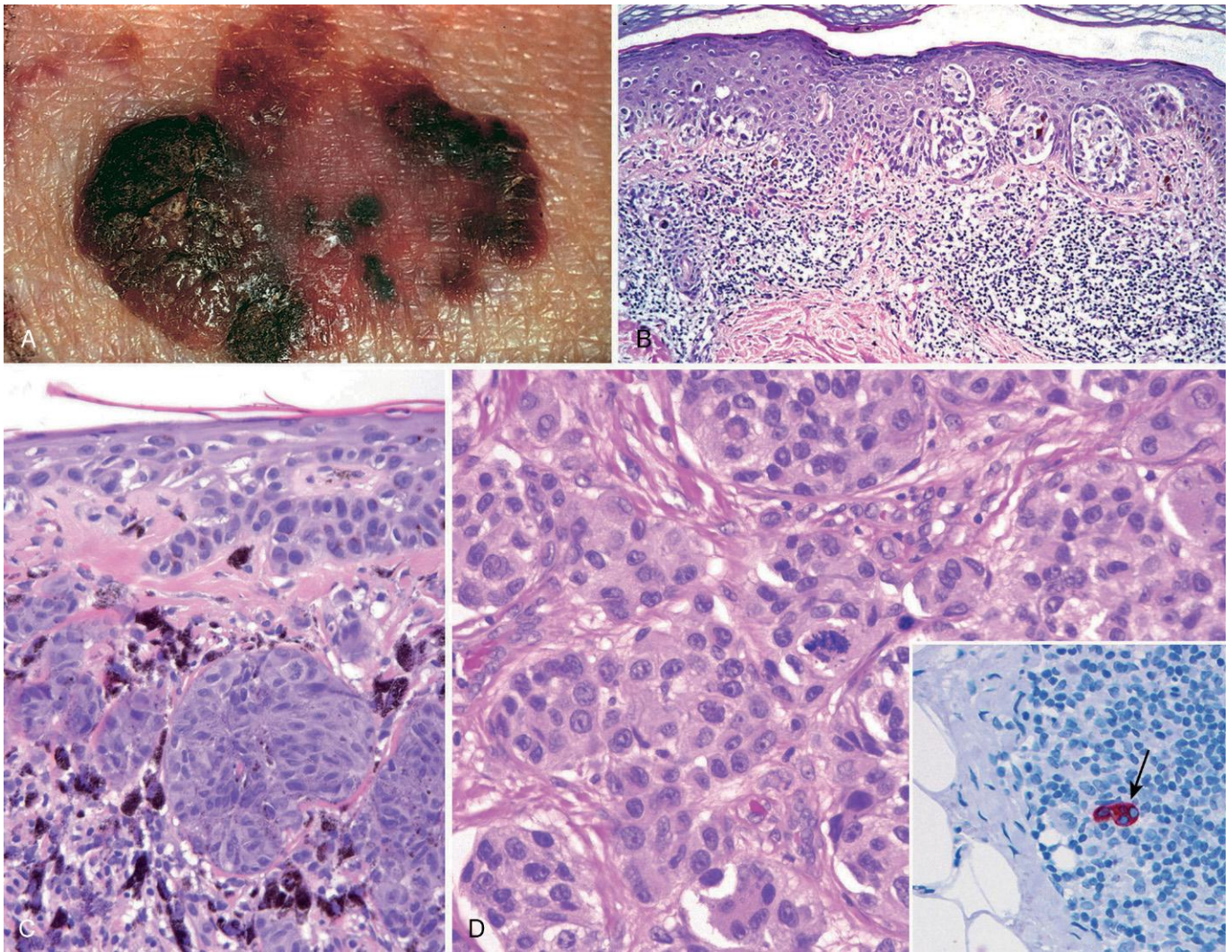


Figura 23-22 Melanoma. **A.** En la evaluación clínica, las lesiones tienden a ser mayores que los nevos, con bordes y pigmentación irregulares. Las áreas maculares son indicativas de un crecimiento superficial inicial (radial), mientras que las áreas elevadas a menudo sugieren la infiltración de la dermis (crecimiento vertical). **B.** Estadio de crecimiento radial con diseminación de células de melanoma formando nidos o aisladas dentro de la epidermis. **C.** Estadio de crecimiento vertical, con agregados nodulares de células tumorales infiltrantes dentro de la dermis (la epidermis se ve a la derecha). **D.** Las células del melanoma presentan núcleos hiper cromáticos de tamaño y forma irregulares, con nucléolos prominentes. A menudo se encuentran mitosis, incluidas las formas atípicas como las que se ven en el centro de este campo. En el recuadro se muestra un ganglio centinela que contiene un cúmulo diminuto de células metastásicas de melanoma (flecha), detectado mediante la tinción con el marcador de melanocitos HMB-45.

algunas respuestas impresionantes en pacientes con melanoma avanzado, especialmente con anticuerpos que bloquean los inhibidores endógenos de las respuestas inmunitarias, como CTLA-4 y PD-1 y, en consecuencia, «sueltan los frenos» de la inmunidad antitumoral del huésped.

RESUMEN

Lesiones melanocíticas, benignas y malignas

- La mayoría de los nevos melanocíticos son portadores de mutaciones activadoras en *BRAF* o, con menor frecuencia, en *NRAS*, pero la inmensa mayoría nunca malignizan.
- La mayoría de los nevos displásicos esporádicos se deben considerar marcadores del riesgo de melanoma y no lesiones premalignas. Se caracterizan por atipia estructural y citológica.

- El melanoma es un proceso maligno muy agresivo: tumores de solo unos milímetros de grosor pueden dar lugar a metástasis mortales.
- En la mayoría de los casos, el melanoma evoluciona a partir de una lesión intraepitelial (*in situ*) a otra forma invasiva (dérmica). Las características del tumor de la dermis, como la profundidad de la invasión y la actividad mitótica, se correlacionan con la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135, 2005. [Clasificación modificada del melanoma, basada en sus características tanto clínicas como genéticas. Estos esquemas de clasificación molecular son fundamentales para avanzar en la terapia dirigida.]
- Elder DE: Dysplastic nevi: an update. *Histopathology* 56:112, 2010. [Presentación ponderada de la histología y la patogenia de los nevos displásicos y su relación con el melanoma.]

- Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 8:743, 2008. [Se revisan sucintamente la epidemiología, la presentación clínica, la patogenia molecular y las nuevas opciones de tratamiento.]
- Ibrahim N, Haluska FG: Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Annu Rev Pathol* 4:551, 2009. [Las vías genéticas relevantes para el melanoma orientan las intervenciones terapéuticas futuras.]
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev* 4:211, 2004. [Los subtipos linfocíticos y el direccionamiento en relación con las enfermedades inflamatorias cutáneas aportan información sobre las características comunes de su patogenia.]
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 361:496, 2009. [Se describen la patogenia, las características clínicas y las nuevas opciones de terapia dirigida.]
- Khavari PA: Modelling cancer in human skin tissue. *Nat Rev Cancer* 6:270, 2006. [Los modelos de carcinogenia en la epidermis humana indican que se necesitan muchas mutaciones en vías específicas para que se produzca la transformación maligna.]
- Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. *Am J Med Genet* 131C:82, 2004. [Se presentan las bases genéticas de los procesos malignos de la piel, junto a su asociación a los síndromes genéticos predisponentes en el ser humano, con información importante sobre su patogenia.]
- Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, Shimizu H: What's new in bullous pemphigoid. *J Dermatol* 37:194, 2010. [Revisión reciente de la patogenia del penfigoide bulloso.]
- Yokoyama T, Amagai M: Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. *J Dermatol* 37:205, 2010. [Revisión de los trastornos inmunitarios que pueden subyacer en el pénfigo.]

- A
- AAT (deficiencia de α_1 -antitripsina)
- curso clínico, 632
 - enfermedades metabólicas hereditarias, 631-632
 - morfología, 632c, 632f
 - patogenia, 631c
- Abetalipoproteinemia, 580
- ABL, 180
- Absceso
- cerebral, 826
 - morfología, 825f, 826c
 - hepático piógeno, 635
 - pulmonar
 - características clínicas, 492
 - como infección pulmonar, 492
 - morfología, 492c
- Abuso de drogas
- agentes tóxicos no terapéuticos, 284-287, 285t
 - cocaína, 284-285
 - heroína, 285-286
 - marihuana, 286-287
 - otras drogas ilegales, 287
 - resumen, 287c
- Ácido(s)
- acetilsalicílico, 284
 - ascórbico. *Véase* Vitamina C
 - biliares, 605-606. *Véase también* Bilirrubina
 - fólico. *Véase* Anemia, deficiencia de folatos
- Acondroplasia, 767-768
- Acontecimiento celular, reclutamiento/activación de leucocitos, 34-39
- Activación plaquetaria, 82, 82c
- Acumulación intracelular, 23-24, 24f
- Adaptación celular al estrés
- atrofia, 4-5
 - hiperplasia, 4
 - hipertrofia, 3-4
 - metaplasia, 5
 - resumen, 5c
- Adenocarcinoma
- células claras, 685
 - de colon
 - características clínicas, 598-599, 599f, 600t
 - epidemiología, 597-599, 597f-598f
 - morfología, 598c, 599f
 - patogenia, 596t, 597c-598c
 - pólipos colónicos, 596-599
 - resumen, 600c
 - ductal, 653c-654c
 - esofágico
 - características clínicas, 562-563
 - morfología, 562c, 562f
 - patogenia, 562c
 - tumores esofágicos, 562-563
 - gástrico
 - características clínicas, 571
 - epidemiología, 570
 - morfología, 570c, 571f
 - neoplasias gástricas, 570-571, 573
 - patogenia, 570c
- in situ* (AIS)
- tumores pulmonares, 506c-510c, 508f
- Adenoma
- célula de Hürthle, 729c-730c
 - de colon
 - morfología, 594c-595c, 595f
 - resumen, 600c
 - corticosuprarrenal, 754f, 759c-760c
 - gástrico
 - como pólipos gástricos, 569, 573
 - morfología, 569c
 - gonadótropo, 720
 - hepático
 - anticonceptivos orales, 284
 - tumores hepáticos, 636, 636f
 - hipofisario
 - adenomas productores de hormona
 - adrenocorticotropa, 719-720
 - de crecimiento, 719
 - e hipófisis, 717-720, 717t. *Véase también* Hiperpituitarismo
 - morfología, 718c, 718f-719f
 - no funcionante, 720
 - otras neoplasias de la adenohipófisis, 720
 - patogenia, 718c
 - prolactinomas, 719
 - resumen, 719, 720c
 - pleomorfo, 163, 556-557, 557f
 - morfología, 556c-557c
 - productor de hormona
 - adrenocorticotropa, 719-720
 - del crecimiento, 719-720
 - tiroideo
 - características clínicas, 730
 - introducción, 729-730
 - morfología, 729c-730c, 730f
 - patogenia, 729c
 - tirótopo, 720
- Adenomiosis, 689
- resumen, 691
- Adenosis esclerosante, 706
- morfología, 706c, 706f
- Adherencia plaquetaria, 79
- Adhesión, 30t, 35-36, 35f, 36t
- plaquetaria, 80f-81f, 82
- Adicción a oncogenes, 180
- ADN
- apoptosis, 16, 18
 - carcinogenia, 290, 291f
 - envejecimiento celular, 26
 - lesiones, 16, 20-21
- Agammaglobulinemia ligada a X (ALX), 140, 143
- Agenesia, 646
- Agente(s)
- carcinógeno(s)
 - carcinogenia por radiación, 200-201

Las páginas seguidas de «f» indican figuras; las seguidas de «t», tablas, y las de «c», cuadros.

Agente(s) (*cont.*)

- etiología del cáncer, 198-204
- oncogenia vírica y microbiana, 201-204
- químicos, 199-200
- físicos
 - lesión(es)
 - celular, 7
 - eléctricas, 289
 - radiación ionizante, 289-293
 - térmicas, 288-289
 - traumatismos mecánicos, 287
 - toxicidad, 271-272
- infecciosos
 - categorías, 309, 310t
 - lesión celular, 7
 - técnicas de identificación, 314, 314t
- químicos
 - lesión celular, 7
 - toxicidad, 271-272
 - tóxicos, exposición agrícola, 276-277
- Agranulocitosis, 425-426
- Agregación plaquetaria, 81f, 82, 82c
- Agujero oval permeable, 370-371
- Alcohol
 - efectos, 280-282, 281f
 - resumen, 282c
 - tabaco, 279
- Alcoholismo, crónico, 281-282
 - malnutrición, 293
- Alelos del antígeno leucocítico humano, polimorfismos, 234
- Alergia. *Véase* Hipersensibilidad, inmediata (tipo 1)
- Aloinjerto, reconocimiento inmunitario, 135-136
- Alteración(es)
 - estructural, trastornos citogenéticos, 235-236, 235f-236f
 - de la fosa posterior, 823
 - genéticas
 - alteraciones en los genes codificadores de proteínas, 237-239
 - mutaciones en genes codificadores de proteínas, 236
 - medulares, 823
 - numérica, trastornos citogenéticos, 235
 - en el número de copias
 - diagnóstico molecular, 263-264
 - hibridación
 - genómica basada en matrices, 264
 - in situ* fluorescente, 264
 - pancreáticas, 223-227
- Alveolitis fibrosante criptógena. *Véase* Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)
- Alzheimer, enfermedad (EA)
 - enfermedad neurodegenerativa, 837
 - morfología, 838c, 838f
 - patogenia, 837c-838c, 837f
- Amebiasis, 830-831
- Amiloide
 - del envejecimiento, 156
 - endocrino, 156
- Amiloidosis. *Véase también* Proteína mal plegada
 - por cadenas ligeras (AL), 438c-439c
 - clasificación, 154-158, 155t
 - familiar, 155-156
 - localizada, 156
 - miocardiopatía restrictiva, 401
 - morfología, 156c-158c, 157f
 - patogenia, 153c-154c, 153f-154f
 - primaria
 - discrasias inmunocíticas, 155
 - linfoma linfoplasmocítico, 438
 - secundaria, 154-155

senil

- cardíaca, 156
- sistémica, 156

sistema

- inmunitario, 153-158
- reactiva, 155

Aminas vasoactivas, 112

Amplificación de genes, 175, 175f

Análisis

genético

- indicaciones, 267-268
- posnatal, 268
- de ligamiento, 266-267
- mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP), 264-266, 266f
- diagnóstico molecular, 211

Anaplasia, características de la neoplasia, 164-166

Anatomía patológica, introducción, 1

Anemia

aplásica

- curso clínico, 424
- morfología, 424c
- patogenia, 424c
- reducción de la eritropoyesis, 424
- resumen, 425

por deficiencia

de folatos

- como anemia megaloblástica, 422-423
- características clínicas, 423
- patogenia, 422c

de hierro

- como anemia por reducción de la eritropoyesis, 420-421, 420f
- características clínicas, 421, 421f
- morfología, 421f
- patogenia, 421c
- resumen, 424

fetal, 255-256

hemolítica

- drepanocítica, 411-413
- inmunohemolíticas, 417-418
- crónica, 411-412
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 416-417
- esferocitosis hereditaria, 410-411
- hemoglobinuria paroxística nocturna, 417
- microangiopática, 418f, 450c-451c
- paludismo, 418-419
- resumen, 419c
- talasemia, 413-416
- trastornos de los eritrocitos, 408t, 409-419
- traumatismo mecánico, 418

inmunohemolítica

- como anemia hemolítica, 417-418, 417t
- por anticuerpos calientes, 418
- por crioanticuerpos, 418
- resumen, 419

megaloblástica

- anemia por deficiencia
 - de folato, 422-423
 - de vitamina B₁₂, 423
- morfología, 422c, 422f
- patogenia, 422c
- por reducción de la eritropoyesis, 422-423
- resumen, 425

mieloptísica

- como anemia por reducción de la eritropoyesis, 424
- resumen, 425

patología, 409c

- perniciosa, 423, 423c. Véase también Vitamina B₁₂, anemia por deficiencia
- por reducción de la eritropoyesis
- anemia
 - aplásica, 424
 - por deficiencia de hierro, 420-421
 - megaloblástica, 422-423
 - por mieloptosis, 424
 - de los trastornos crónicos, 421
 - resumen, 424c-425c
 - trastornos de los eritrocitos, 419-424
- trastornos
- crónicos
 - como una anemia por reducción de la eritropoyesis, 421
 - características clínicas, 421
 - patogenia, 421c
 - resumen, 424
 - de los eritrocitos, 408-425
- Aneuploidía, 175
- Aneurisma, 344-348, 344f
- de aorta
 - abdominal (AAA), 345
 - consecuencias clínicas, 346
 - morfología, 346c, 346f
 - torácica, 346
 - en fresa, 330
 - patogenia, 344c-345c, 345f
 - resumen, 348c
 - sacilar, 817-818, 818f
 - morfología, 818c, 818f
 - ventricular, 383f, 384
- Angelman, síndrome, 243-245, 244f
- Angina
- in crescendo*. Véase Angina, inestable
 - inestable, 376
 - de pecho, 376
- Angiodisplasia, 576
- Angiogenia
- factores de crecimiento implicados, 67
 - formación de cicatrices, 66-67, 67f
 - mantenida
 - desarrollo, 191-192
 - resumen, 192c
- Angioma en vino de Oporto, 357
- Angiomatosis bacilar, 359, 359f
- Angiopatia amiloide cerebral (AAC), 817
- Angiosarcoma, 361-362, 361f
- cardíaco, 405
 - morfología, 362c
- Anitschkow, células, 391c
- Anorexia nerviosa, 295-296
- Anticonceptivos orales (ACO), 283-284
- Anticuerpo(s)
- anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA), 349-350
 - frente a las células endoteliales, 350
- Antígeno(s)
- de diferenciación, específico de tipo celular, 206
 - leucocítico humano (HLA)
 - EICH, 139
 - factores genéticos del LES, 126
 - inmunidad adaptativa, 102, 124t
 - supervivencia del injerto, 138
 - microbiano, captura y presentación, 101f, 105, 106f
 - oncofetales, 206
 - tumorales
 - antígenos
 - de diferenciación, 206
 - oncofetales, 206
 - glucolípidos/glucoproteínas, 206
 - introducción, 204-206, 205f
 - oncogenes/genes supresores de tumores mutados, 204-205
 - otros genes mutados, 205
 - proteínas celulares sobreexpresadas, 205
 - virus oncógenos, 206
- Antracosis pulmonar, 475c
- Aparato genital
- femenino
 - cérvix, 685-689
 - cuerpo uterino, 689-694
 - ovarios, 695-700
 - trastornos del embarazo, 700-704
 - trompas de Falopio, 695
 - vagina, 684-685
 - vulva, 681-684
 - masculino
 - enfermedades de transmisión sexual, 671-678
 - escroto, testículos y epidídimo, 658-663
 - pene, 657-658
 - próstata, 663-668
 - uréter, vejiga, uretra, 663-668
- Apéndice
- apendicitis aguda, 600-601
 - resumen, 601c
 - tumores, 601
- Apendicitis, aguda
- apéndice, 600-601
 - características clínicas, 601
 - morfología, 601c
 - patogenia, 600c-601c
- Apoptosis
- causas en situaciones
 - fisiológicas, 18
 - patológicas, 18
 - ejemplos, 20-22
 - gen TP53, 187c
 - huída de la muerte celular, 189f
 - resumen, 190c
 - mecanismos
 - activación y función de las caspasas, 19
 - eliminación de las células apoptóticas, 20
 - introducción, 19-20, 20f
 - vía
 - mitocondrial, 19
 - del receptor de muerte, 19
 - morfología, 18c, 19f
 - muerte celular, 18-22
 - resumen, 22c
- Arbovirus, 827
- morfología, 827c, 827f
- ARN no codificante (ARNnc), 217-218, 217f
- Arritmias
- cardiopatía, 385-386
 - complicaciones del infarto de miocardio, 384
 - muerte súbita cardíaca, 386
 - resumen, 386c
- Arsénico, 275-276
- Arterioesclerosis, 335
- Arteriolitis necrosante, 333c-334c
- Arteriolesclerosis
- hiperplásica, 333c-334c, 334f, 539c
 - hialina, 333c-334c
 - diabetes, 744, 746-747, 746f
- Arterioneftrosclerosis
- curso clínico, 539
 - como enfermedad vascular renal, 538
 - morfología, 538c-539c, 539f
 - patogenia, 538c
 - resumen, 541

- Arteriopatía del aloinjerto, 405, 405f
- Arteritis de células gigantes, 350-351
 - características clínicas, 351
 - morfología, 350c-351c, 350f
 - patogenia, 350c
- Articulación
 - artritis, 782-790
 - introducción, 782-791
 - morfología del LES, 130
 - síndrome de Ehlers-Danlos, 221
 - tumores y lesiones seudotumorales, 790-791
- Artritis
 - artrosis, 782-783
 - crónica tofácea, 786c-787c, 787f
 - espondiloartropatías seronegativas, 786
 - gota, 786-789
 - infecciosa, 789-790
 - articulaciones, 789-790
 - artritis
 - de Lyme, 789-790
 - supurativa, 789
 - resumen, 790c
 - reumatoide (AR), 784-786
 - de las articulaciones, 784-786
 - características clínicas, 785-786
 - enfermedades autoinmunitarias, 131
 - juvenil (ARJ), 786
 - articulaciones, 785-786
 - morfología, 785c, 785f-786f
 - patogenia, 784c, 784f
 - resumen, 790
 - supurativa, 789
- Artrosis
 - articulaciones, 782-790
 - curso clínico, 783, 783f
 - morfología, 782c-783c, 782f
 - obesidad, 305
 - patogenia, 783c
 - resumen, 790
- Asbestosis
 - características clínicas, 477-478
 - morfología, 477c, 477f-478f
 - como neumoconiosis, 477
 - patogenia, 477c
 - resumen, 478
- Aschoff, cuerpos, 391c
- Ascitis
 - e hipertensión portal, 609
 - patogenia, 609c
- Asma
 - atópica, 468
 - características clínicas, 470
 - morfología, 469f-470f, 470c
 - como neumopatía obstructiva, 468-470
 - no atópica, 468-470
 - patogenia, 468c, 469f
 - profesional, 470
 - resumen, 470c
 - secundaria a fármacos, 470
 - tipos, 468-470
- Aspergillus fumigatus*, 829
- Aspiración con aguja fina, 210, 213
- Astrocitoma, 842-843
 - difuso, 842
 - morfología, 842c-843c, 843f
 - pilocítico, 843
 - morfología, 843c
- Ataxia espinocerebelosa (AEC), 841
- Atelectasia(s)
 - compresivas, 460
 - por contracción, 460
 - del pulmón, 460, 460f
 - por reabsorción, 460
- Ateroesclerosis. *Véase también* Placa aterosclerótica
 - consecuencias clínicas, 342-343, 342f
 - epidemiología
 - comentario, 335-338, 336f
 - factores de riesgo
 - adicionales, 337-338, 338f
 - constitucionales, 336
 - morfología, 340c-342c, 340f-341f
 - patogenia, 338c-340c, 339f
 - principales factores de riesgo modificables, 336-337, 337f
 - renal, 746-747
 - resumen, 343c-344c
 - vasos, 335-343, 336f
- ATP, depleción, 12-13, 13f, 16
- Atresia biliar
 - conductos biliares extrahepáticos, 642-643
 - curso clínico, 642-643
- Atrofia, 4-5, 4f
 - de fibras musculares, 801-802
 - resumen, 5c
 - testicular, 658-659
- Autoesplenectomía, 412c-413c
- Autofagia, 22-23, 23f
 - escape de la muerte celular, 190
- Autoinmunidad
 - autoantígenos, 110
 - factores genéticos, 123, 123t-124t
 - infecciones y daño tisular, 123-125
 - mecanismos, 122-125, 123f
 - resumen, 124c
- B
- Bacterias, 311-313, 311f-312f, 312t
 - enteropatógenas, 316
 - intracelulares
 - facultativas, 311
 - obligadas, 311
 - microbioma normal, 313
- Balonización de hepatocitos, 621
- Barrett
 - esófago
 - características clínicas, 562, 564
 - morfología, 561-562, 561c-562c, 561f
 - metaplasia, 133-134
- Bazo, 456-457
 - amiloidosis, 157
 - esplenomegalia, 456
 - morfología del LES, 130
- Becker, distrofia muscular (DMB)
 - características clínicas, 803-804
 - distrofinopatía, 802-804
 - morfología, 802c, 804f
 - patología, 802c-803c, 802f
- Bilirrubina
 - ictericia/colestasis, 605-606, 605f
 - patogenia, 606c, 606t
- Bioterrorismo, 315, 315t
- Blastomycosis, 499-500
- Bocio
 - coloide, 728c
 - difuso
 - morfología, 728c
 - tiroides, 728. *Véase también* Bocio, multinodular

- multinodular
 - características clínicas, 728
 - morfología, 728c, 729f
- Brenner, tumor, 698
- Bronquiectasias
 - características clínicas, 472
 - morfología, 471c, 471f
 - como neumopatía obstructiva, 470-472
 - patogenia, 471c
- Bronquiolitis
 - crónica, 467c-468c
 - obliterante con neumonía en organización (BONO).
Véase Neumonía, organizativa criptógena
 - respiratoria, 481
- Bronquitis, crónica
 - características clínicas, 467
 - morfología, 467c, 467f
 - como neumopatía obstructiva, 467
 - patogenia, 467c
 - resumen, 467c-468c
- Bruton, enfermedad. Véase Agammaglobulinemia ligada a X (XLA)
- Budd-Chiari, síndrome. Véase Trombosis de la vena hepática
- Buerger, enfermedad. Véase Tromboangitis obliterante
- Bulimia, 295-296
- Burkitt, linfoma
 - características
 - clínicas, 437
 - inmunofenotípicas, 437
 - morfología, 437c, 437f
 - neoplasias linfoides, 436-437
 - patogenia, 436c-437c
 - resumen, 443
- C
- Cadmio, 276
- Calcificación
 - distrófica, 13f, 25-26
 - metastásica, 26
 - morfología, 26c
 - patológica
 - apoptosis, 9, 25-26
 - calcificación
 - distrófica, 25-26
 - metastásica, 26
 - morfología, 26c
 - resumen, 26c
- Calcio, entrada, 13, 14f, 16
- Cálculos. Véase Colelitiasis renales
 - curso clínico, 545
 - morfología, 545c
 - obstrucción del flujo urinario, 544-545
 - patogenia, 544c-545c, 545t
- Calenturas. Véase Úlceras aftosas
- Cambio
 - climático, efectos sobre la salud, 270f
 - epigenético, 217
 - graso (esteatosis), 23-24, 26
 - vascular
 - aumento de la permeabilidad vascular, 33-34, 33f
 - cambios de calibre y flujo vascular, 31f, 33-34
 - inflamación aguda, 31, 31f, 33-34
 - respuestas de los vasos linfáticos, 34
 - resumen, 34c
- Canalopatías, 805
- Cáncer
 - características, 161-162
 - diagnóstico de laboratorio
 - marcadores tumorales, 211
 - métodos morfológicos, 210
 - molecular, 211
 - perfil, 211-213
 - resumen, 213c
 - dieta, 306
 - epidemiología
 - edad, 171
 - herencia, 171-172
 - incidencia, 170, 170f
 - lesiones preneoplásicas adquiridas, 172
 - resumen, 173c
 - variables geográficas/medioambientales, 170-171
 - etiología, 198-204
 - familiar, 172-173
 - introducción, 161-162
 - lesiones genéticas
 - cambios de cariotipo, 173-175
 - microARN, 175
 - modificaciones epigenéticas, 175-176
 - mutaciones asociadas al cáncer, 173-176
 - resumen, 176c-177c
 - neoplasia, 169-172
 - obesidad, 305
 - profesional, 171t
 - radiación
 - medioambiental, 292-293
 - profesional, 293
 - de vejiga
 - características clínicas, 670-671
 - morfología, 667f, 669c-670c, 669f-670f, 670t
 - neoplasias vesicales, 669-671
 - patogenia, 669c
- Candida albicans*, 829
- Candidiasis
 - características clínicas, 502-503
 - como infección por hongos oportunistas, 502-503
 - morfología, 502c, 503f
 - oral (muguet), 552
- Caquexia, cáncer, 208-209
- Carcinogenia
 - base molecular del cáncer, 173
 - proceso multiescalonado
 - autosuficiencia en las señales de crecimiento, 178-182
 - capacidad de invadir o metastatizar, 192-195
 - desarrollo de angiogenia mantenida, 191-192
 - escape
 - de la muerte celular, 189-190
 - del sistema inmunitario, 196
 - inestabilidad genómica como capacitador, 196-197
 - inflamación promotora de tumor como capacitador, 197-198
 - insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento, 182-188
 - neoplasia, 177, 177f-178f
 - potencial de replicación ilimitado, 190-191
 - progresión del cáncer, 198, 199f
 - reprogramación del metabolismo de energía, 195-196
 - radiación, 200-201
 - ionizante, 290
 - resumen, 201c
- Carcinógeno químico
 - agentes de acción
 - directa, 199
 - indirecta, 171t, 199-200
 - etiología del cáncer, 199-200, 199t
 - mecanismos de acción, 200
 - resumen, 200c

Carcinoma

- adenocarcinoma, 653c-654c
- anaplásico de tiroides
 - características clínicas, 734
 - introducción, 734
 - morfología, 734c
 - patogenia, 730
 - resumen, 735
- basocelular
 - características clínicas, 864
 - morfología, 864c, 865f
 - patogenia, 864c
 - tumores epidérmicos malignos, 864
- de células
 - grandes
 - tumores pulmonares, 506c-510c
 - pequeñas (CCPP), 506c-510c, 509f
 - renales
 - curso clínico, 548
 - morfología, 547c-548c, 548f
 - resumen, 548c
 - como tumores del riñón, 546-549
 - de células claras, 547
 - cromóforos renales, 547
 - papilares renales, 547
- de cérvix
 - curso clínico, 688
 - morfología, 688c, 688f
 - neoplasias cervicales, 687-688
- coloide, 711-712, 712f
- de corteza suprarrenal, 753c-754c, 754f
- corticosuprarrenal, 759c-760c, 759f
- ductal
 - in situ* (CDIS), 710, 713
 - de tipo comedón, 710, 710f
 - infiltrante, 711-712, 711f
- embrionario (testicular), 660c-662c, 661f
- endometrial
 - anticonceptivos orales, 283
 - curso clínico, 692
 - lesiones proliferativas, 692
 - morfología, 692c, 693f
 - obesidad, 305
 - patogenia, 692c
 - resumen, 692c-693c
 - THS, 282-283
- endometriode, 692c, 693f
- epidermoide
 - características clínicas, 863-864
 - de la cavidad oral, 554
 - morfología, 554c, 555f
 - patogenia, 554c
 - del esófago, 563-564
 - características clínicas, 563-564
 - morfología, 563c, 563f
 - patogenia, 563c
 - morfología, 863c, 864f
 - nomenclatura, 162-163, 165f
 - patogenia, 863c
 - tumores
 - epidérmicos malignos, 863-864
 - pulmonares, 506c-510c
 - de la vagina, 684
- folicular
 - carcinomas, 733-734
 - morfología, 733c-734c, 733f
 - patogenia, 730
 - resumen, 734-735
- de glándulas paratiroides, 736c-737c

hepatocelular (CHC)

- características clínicas, 639
- epidemiología, 637-638
- lesiones precursoras
 - displasia celular, 636-637, 637f
 - introducción, 636-637
 - nódulos displásicos, 637, 637f
- morfología, 638c-639c, 638f
- patogenia, 638c
- resumen, 639c
- hipofisario, 720
- infiltrante, 711-712
- inflamatorio, 711-712
- de laringe y tumores laríngeos, 514, 514f
- lobulillar
 - in situ* (CLIS), 710-711, 711f, 713
 - infiltrante, 711-712
- de mama
 - femenina. *Véase también* Mama, femenina
 - comentario, 708-713
 - curso clínico, 713
 - epidemiología y factores de riesgo, 708-713, 708t
 - patogenia, 709c-710c
 - resumen, 713c-714c
 - masculina, 714
 - no infiltrante, 710
- medular, 711-712, 712f
- de tiroides
 - características clínicas, 734-735
 - introducción, 734-735
 - morfología, 734c, 734f-735f
 - patogenia, 730c-732c
 - resumen, 735c
- mucoepidermoide, 557
 - morfología, 557c
- nasofaríngeo, 513
- de páncreas
 - características clínicas, 654
 - introducción, 652-654
 - morfología, 653c-654c, 654f
 - patogenia, 653c, 653f
- papilar de tiroides
 - características clínicas, 733
 - morfología, 732c-733c, 732f
 - resumen, 735
 - tiroides, 732-733
- parecido a linfopitelioma, 457c
- de la próstata
 - características clínicas, 667-668
 - introducción, 665-668
 - morfología, 666c-667c, 666f-667f
 - patogenia, 666c
 - resumen, 668c
- de pulmón
 - curso clínico, 510
 - etiología y patogenia, 505c-506c
 - morfología, 506c-510c, 507f-509f, 509t, 710c-712c
 - resumen, 510c
 - tumores pulmonares, 505-510, 505t
- renal
 - papilar, 548c
 - de tipo cromóforo, 548c
- seroso, 692c, 693f
- tímico, 457c
- de tiroides
 - introducción, 730-735
 - patogenia, 730c-732c, 731f
 - resumen, 735c

- tipos
 - anaplásico, 734
 - folicular, 733-734
 - medular, 734-735
 - papilar, 732-733
- tubular, 711-712
- de la vejiga urinaria
 - características clínicas, 643
 - introducción, 643
 - morfología, 643c, 643f
- de vulva, 683
 - morfología, 683c
 - resumen, 684
- Cardiopatía(s)
 - carcinoide
 - enfermedad valvular cardíaca, 394f
 - morfología, 395c, 396f
 - patogenia, 395c
 - congénitas
 - características clínicas, 370
 - corazón, 368-374, 369t
 - cortocircuitos
 - derecha-izquierda, 372-373
 - izquierda-derecha, 370-372
 - lesiones obstructivas, 373-374
 - patogenia, 369c, 369t
 - resumen, 374c
 - hipertensiva
 - cor pulmonale*, 388
 - corazón, 386-388
 - pulmonar. Véase *Cor pulmonale*
 - resumen, 388c
 - sistémica (izquierda), 387
 - características clínicas, 387
 - introducción, 387
 - morfología, 387c, 387f
 - isquémica (CPI)
 - angina de pecho, 376
 - células madre cardíacas, 385
 - corazón, 374-385
 - crónica, 384-385
 - características clínicas, 385
 - miocardiopatías, 384-385
 - morfología, 384c
 - epidemiología, 375
 - infarto de miocardio, 377-384
 - patogenia, 375c-376c, 376f
 - resumen, 385c
 - reumática, 110, 391c
 - valvular
 - cardiopatía carcinoide, 395
 - comentario, 388-396, 389f, 389t
 - endocarditis infecciosa, 392-394
 - resumen, 396c
 - válvulas cardíacas protésicas, 395-396
 - valvulopatía
 - degenerativa, 389-391
 - reumática, 389-391
 - vegetaciones no infectadas, 394-395
- Cariotipo
 - amplificaciones genéticas, 175
 - aneuploidía, 175
 - deleciones, 174-175
 - introducción, 173-175
 - translocaciones equilibradas, 174
 - trastornos citogenéticos, 234, 235f
- Cascada
 - de la coagulación, 82-86, 83f-84f
 - resumen, 86c
- invasión-metástasis
 - diseminación vascular/acogimiento de las células tumorales, 194-195
 - introducción, 192-195, 193f
 - invasión de la matriz extracelular, 192-194
 - resumen, 195c
- Caspasas
 - activación y función, 19
 - ejecutoras, 189
- Cavidad oral
 - enfermedad de las glándulas salivales, 555-557
 - lesiones
 - inflamatorias orales, 552
 - proliferativas y neoplásicas, 552-554
 - resumen, 554c
 - quistes y tumores odontógenos, 557-558
- Ceguera nocturna, 297
- Célula(s)
 - apoptótica, eliminación, 20
 - corticótropa, 720. Véase también Adenoma productor de hormona adrenocorticotropa
 - dendrítica (CD), infección por VIH, 149
 - efectora, 104
 - endotelial
 - activación y lesión, 95-96
 - coagulación, 81c
 - vasos, 329-330, 329f, 329t
 - madre, 60, 61c, 61f
 - adulta, 60
 - cáncer, 166-167
 - cardíaca, 385
 - embrionaria (célula ME), 60
 - hematopoyética (CMH), 139
 - muscular lisa vascular, 330
 - presentadora de antígeno (CPA)
 - células dendríticas, 104
 - otras células, 104
 - resumen, 105
 - sistema inmunitario, 104
 - tumoral, alojamiento, 194-195
- Cervicitis
 - enfermedad de transmisión sexual y resumen, 676c
 - morfología, 685c
 - patología cervical, 685
- Cérvix
 - cervicitis, 685
 - neoplasia, 685-689
 - patología, 685-689
- Chagas, miocarditis, 402c, 402f
- Chancroide (chancro blando)
 - enfermedad de transmisión sexual, 677
 - morfología, 677c
 - resumen, 677c
- Churg-Strauss, síndrome, 354
- CIA, tipo
 - ostium primum*, 371c
 - ostium secundum*, 371c
 - seno venoso, 371c
- Cicatriz, formación
 - angiogenia, 66-67
 - factores de crecimiento implicados, 42f, 68
 - fibroblastos y tejido conjuntivo, 68
 - introducción, 65-68
 - pasos, 65-66, 66f
 - remodelado del tejido conjuntivo, 68
 - resumen, 69c
- Cicatrización
 - inflamación crónica, 309-314
 - morfología, 325c, 325f

- Ciclina. *Véase también* Cinasa dependiente de ciclina (CDK)
 alteraciones en las proteínas de control del ciclo celular, 182
 autosuficiencia en las señales de crecimiento, 180-182, 181f
 ciclo celular normal, 180-182
- Ciclo celular, normal, 180-182, 181f, 185f
- Cinasa dependiente de ciclina (CDK)
 alteraciones en las proteínas de control del ciclo celular, 182
 autosuficiencia en las señales de crecimiento, 178-182, 181f
 ciclo celular normal, 180-181, 181f
- Cinínógeno de alto peso molecular (HMWK), 52
- Cirrosis
 alcoholismo crónico, 281-282
 biliar primaria (CBP)
 curso clínico, 627
 hepatopatías colestásicas, 627, 627t
 morfología, 627c-628c, 627f-628f
 patogenia, 627c
 secundaria, 642
 características clínicas, 608
 cardíaca, 368
 hepatopatía, 606-607
 obesidad, 305
 patogenia, 607c-608c, 608f
 posthepatitis, 611c-614c
 resumen, 608c
- Cisticercosis, 830
- Cistitis
 intersticial (uréter), 668
 polipoidea (uréter), 668
- Cistoadenoma seroso, 651, 651f
- Citocinas, 48-50, 48f
 mensajeros del sistema inmunitario, 106-107
- Citología vaginal, 210, 210f, 213
- Citometría de flujo, 210, 213
- Clamidia, 311-313
- Cloracné, 277
- Coagulación, 51-52, 51f, 52t
 intravascular diseminada (CID)
 curso clínico, 452
 morfología, 452c
 patogenia, 450c-451c, 451f, 452t
 resumen, 456
 trastornos hemorrágicos, 450-452
 trombosis, 90
- Coágulo post mórtem, 88c-89c
- Coartación
 del adulto, 373c, 374f
 aórtica
 características clínicas, 373-374
 lesiones obstructivas, 373-374
 morfología, 373c
 del lactante, 373c
- Cobalamina. *Véase* vitamina B₁₂, anemia por deficiencia
- Cocaína, 284-285, 286f
- Coccidioidomicosis, 499-500
- Colágeno, 63
- Colangiocarcinoma
 características clínicas, 644
 conductos biliares extrahepáticos, 643-644
 morfología, 644c, 644f
- Colangitis, 642
 esclerosante primaria (CEP)
 curso clínico, 629
 hepatopatías colestásicas, 627t, 628-629
 morfología, 628c, 629f
- Colapso del pulmón. *Véase* Atelectasia(s)
- Colecalciferol, 298-299
- Colecistitis
 acalculosa, aguda, 641
 calculosa, aguda, 641, 643
 características clínicas, 641-642
 colecistitis
 aguda acalculosa, 641
 crónica, 641-642
 crónica, 641-642
 inflamación de la vesícula biliar, 641-642
 morfología, 641c
- Coledocolitiasis, 642
- Colelitiasis (cálculos vesiculares)
 características clínicas, 641
 enfermedades vesiculares, 639-641, 643
 morfología, 640c, 640f
 patogenia, 639c-640c
- Cólera
 características clínicas, 582
 enterocolitis infecciosa, 582
 patogenia, 582c
- Colestasis. *Véase también* Ictericia
 hepatopatía, 605-606
 inducida por fármacos-toxinas, 629
 neonatal, 626
 resumen, 606c
 de la septicemia, 626-627, 626f
- Colesterol, 23
- Colitis
 indeterminada, 591
 microscópica, 580
 pseudomembranosa
 características clínicas, 585
 enterocolitis infecciosa, 584-585
 morfología, 584c, 584f
 ulcerosa
 características clínicas, 591
 enfermedad inflamatoria intestinal, 590-592
 morfología, 590c-591c, 591f
- Complejo
 de ataque de la membrana (MAC)
 mediadores derivados de las proteínas plasmáticas, 50-51
 factor VIII-factor von Willebrand (vWF)
 trastornos de la coagulación, 454-455, 454f
 hemofilia A-deficiencia de factor VIII, 455
 hemofilia B-deficiencia de factor IX, 455
 enfermedad de von Willebrand, 455
- Comunicación
 interauricular (CIA). *Véase también* CIA, tipo
 características clínicas, 369t, 371
 comunicación izquierda-derecha, 370-371
 morfología, 371c
 interventricular
 características clínicas, 371
 cortocircuitos izquierda-derecha, 369t, 371, 371f
 morfología, 371c
- Condiloma, 683, 683f
- Condrocálcinos. *Véase* Seudogota
- Condroma
 características clínicas, 778
 morfología, 778c
 patogenia, 778c
 como tumor formador de cartílago, 778
- Condrosarcoma
 características clínicas, 778-779
 mixoide, 778c
 morfología, 778c, 779f
 resumen, 782
 como tumor formador de cartílago, 778-779

- Conducto
 arterioso persistente
 características clínicas, 372
 cortocircuitos izquierda-derecha, 369t, 370f, 371-372
 biliar extrahepático, trastornos
 atresia biliar, 642-643
 cirrosis biliar secundaria, 642
 coledocolitiasis y colangitis, 642
 Congestión, 75
 morfología, 75c-76c, 76f
 pasiva
 morfología, 633c, 633f
 trastornos circulatorios del hígado, 633
 Conidias, 313
 Contaminación
 del aire (aérea)
 ambiental (exterior), 272-273
 morfología, 273c
 doméstico, 273
 medioambiental
 contaminación del aire, 272-273
 exposiciones industriales/agrícolas, 276-277
 metales, 274-276
 Contracción plaquetaria, 82
 Coombs, prueba. *Véase* Prueba antiglobulina humana
Cor pulmonale
 cardiopatía hipertensiva pulmonar, 388, 388t
 morfología, 387f, 388c
 Corazón
 amiloidosis, 157-158, 157f
 arritmias, 385-386
 cardiopatía(s)
 congénitas, 368-374
 hipertensiva, 386-388
 isquémica, 374-385
 enfermedad pericárdica, 403-404
 insuficiencia, 365-368
 introducción, 365
 miocardiopatías, 396-403
 trasplante cardíaco, 405
 tumores cardíacos, 404-405
 valvulopatía cardíaca, 388-396
 Coriocarcinoma, 660c-662c, 661f
 gestacional, 703
 morfología, 703c, 703f
 resumen, 703
 Coristoma, 163, 257
 Corteza suprarrenal
 hiperfunción corticosuprarrenal, 752-757
 insuficiencia suprarrenal, 757-759
 neoplasias corticosuprarrenales, 759
 sistema endocrino, 752-759
 Cortocircuitos
 derecha-izquierda
 cardiopatía congénita, 372-373, 372f
 tetralogía de Fallot, 372-373
 transposición de los grandes vasos, 373
 izquierda-derecha
 cardiopatía congénita, 370-372, 370f
 comunicación(es)
 interauricular/agujero oval permeable, 370-371
 interventriculares, 371
 conducto arterioso persistente, 371-372
 CPH, molécula. *Véase* Molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH)
 Cretinismo, 723-724
 Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ), 831
 morfología, 831c, 832f
 variante (ECJv), 831, 832f
 Crioglobulinemia, 440
 Criptococosis
 características clínicas, 504
 como infecciones fúngicas oportunistas, 503-504
 morfología, 503f, 504c
 Criptorquidia, 658-659, 659c
 Crohn, enfermedad
 características clínicas, 590
 morfología, 589c-590c, 589f-590f
 resumen, 592
Cryptococcus neoformans, 829, 830f
 Cushing, síndrome
 características clínicas, 754-755, 755f
 hiperfunción corticosuprarrenal, 752-755, 753f
 morfología, 753c-754c, 754f
 resumen, 755c
 D
 Daño celular
 causas, 6-7
 ejemplos de correlación clínico-patológica, lesión(es)
 por isquemia-reperusión, 17
 isquémicas e hipóxicas, 17
 químicas, 17-18
 introducción, 6
 lesión reversible
 morfología, 6f, 8c-9c, 9f
 mecanismos
 acumulación de radicales libres del oxígeno, 14-15
 daño en el ADN y las proteínas, 16
 defectos de la permeabilidad de la membrana, 15-16
 depleción del ATP, 12-13
 entrada de calcio, 13
 introducción, 11-16, 12f
 lesión y disfunción mitocondrial, 13
 resumen, 16c
 mitocondrial, 13, 13f, 16
 morfología
 introducción, 6f, 7t, 8-11, 8f
 lesión(es)
 celulares y tisulares, 2f, 8, 11
 reversible, 8
 necrosis, 9
 patrones de necrosis tisular, 9-11
 resumen, 11c
 pulmonar, agudo
 comentario, 460-461
 síndrome de dificultad respiratoria aguda, 461
 Defecto
 fibroso cortical
 características clínicas, 779
 morfología, 779c, 779f
 resumen, 781
 tumores fibrosos, 779
 de la reparación del ADN mediante recombinación homóloga, 197
 del tubo neural, 822-823, 823f
 Deficiencia
 de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
 anemias hemolíticas, 416-417
 patogenia, 416c, 417f
 resumen, 419
 de IgA aislada, 141
 inmunitaria
 enfermedades
 inmunodeficiencias
 primarias, 139-143
 secundarias, 143
 introducción, 139-153
 síndrome de inmunodeficiencia adquirida, 143-153

Deficiencia (*cont.*)

- trasplante de células madre hematopoyéticas, 139
- con trombocitopenia y eccema, 142

- de lactasa, 579-580

- de tiamina, 835

- de vitaminas

- enfermedad nutricional, 296-302, 302t-303t

- vitamina A, 296-298

- vitamina C, 301-302

- vitamina D, 298-301

- Deformidad de paloma del tórax, 300

- Degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT), 838-839

- Deleción cromosómica, 174-175

- Deprivación de factores de crecimiento, 20-22

- Derivaciones portosistémicas

- esplenomegalia, 609

- hepatopatía, 609-610

- hipertensión portopulmonar/síndrome hepatopulmonar, 610

- síndrome hepatorenal, 610

- Dermatitis

- eccematosa aguda

- características clínicas, 853

- dermatosis inflamatorias agudas, 852-853

- morfología, 853c, 853f

- herpetiforme

- morfología, 861c, 861f

- patogenia, 861c, 861f

- trastornos bullosos, 861-862

- Dermatofibroma. *Véase* Histiocitoma fibroso benigno

- Dermatomiositis, 805, 806f

- Dermatosis

- infecciosa(s)

- bacterianas, 856

- fúngicas, 857

- verrugas, 857

- inflamatoria

- aguda

- dermatitis eccematosa aguda, 852-853

- eritema multiforme, 853-854

- resumen, 856c

- urticaria, 852

- crónica

- liquen

- plano, 855-856

- simple crónico, 856

- piel, 854-856

- psoriasis, 854-855

- resumen, 856c

- Derrame

- pericárdico, 404

- pleural, 511

- Desequilibrio nutricional, daño celular, 7

- Desnutrición proteicocalórica (DPC)

- comentario, 294-295

- kwashiorkor, 294-295

- marasmo, 294

- morfología, 295c

- secundaria, 295

- Diabetes mellitus

- características clínicas, 748-750, 749f, 750t

- clasificaciones, 739, 740t

- complicaciones, 743-750, 745f

- morfología, 744c-748c, 745f-746f

- resumen, 750c-751c

- diagnóstico, 739

- disfunción de las células β , 743

- fisiología normal de la insulina/homeostasis de la glucosa, 739-740

- formas monogénicas, 740t, 743, 750-751

- heterogeneidad genética, 218-219

- en madres, 248

- páncreas endocrino, 739-750

- patogenia, 741c

- resumen, 750c-751c

- resistencia a la insulina, 742-743

- de tipo 1 (DT1)

- características clínicas, 748, 750t

- diabetes mellitus, 739

- patogenia, 741, 741f

- resumen, 750

- de tipo 2 (DT2)

- características clínicas, 748, 750t

- diabetes mellitus, 739

- patogenia, 741, 742f

- resumen, 750

- Diagnóstico molecular

- del cáncer, 211

- ectoparásitos, 314

- de los trastornos mendelianos y complejos

- análisis

- genético, 267-268

- de ligamiento/estudios de asociación pangénómicos, 266-267

- comentario sobre, 263-268

- Diarrea, malabsortiva

- abetalipoproteinemia, 580

- colitis microscópica, 580

- deficiencia de lactasa, 579-580

- enfermedad

- celíaca, 577-579

- diarreica, 576-580, 577t

- injerto contra huésped, 580

- enteropatía medioambiental, 579

- fibrosis quística, 577

- resumen, 580c

- síndrome del intestino irritable, 580

- Dieta, enfermedades sistémicas, 306

- Diferenciación, característica de la neoplasia, 164-166

- DiGeorge, síndrome, 237-239. *Véase también* Hipoplasia tímica

- Dilatación de las cavidades, 384

- Dióxido de azufre, 272

- Disacaridasa. *Véase* Deficiencia de lactasa

- Discrasias inmunocíticas con amiloidosis, 155

- Disección, aórtica

- comentario, 346-348, 347f

- consecuencias clínicas, 347-348, 348f

- morfología, 345f, 347c

- patogenia, 347c

- resumen, 348c

- Diseminación

- linfática, neoplasias malignas, 168

- vascular

- cascada invasión-metástasis, 194-195

- Disfunción

- de células β , 743

- contráctil, 383

- del músculo papilar, 383-384

- Dislipoproteinemia, 338-339

- Disolvente orgánico, 276

- Displasia, 165-166, 166f

- fibromuscular, 330

- fibrosa

- curso clínico, 780

- morfología, 780c, 780f

- resumen, 781

- tumores fibrosos, 779-780

- Distrofia

- facioescapulohumeral, 805

- miotónica, 804
- muscular, de las cinturas, 804
- Distrofinopatía
 - trastorno hereditario del músculo esquelético, 802-804, 806
- Diverticulitis del sigma
 - características clínicas, 586-587
 - enfermedad inflamatoria intestinal, 586-587
 - morfología, 586c, 586f, 591f
 - patogenia, 586c
 - resumen, 587c
- Down, síndrome. *Véase* Trisomía 21 (Down, síndrome)
- Drepanocitosis (anemia drepanocítica)
 - anemias hemolíticas, 411-413
 - curso clínico, 413
 - incidencia, 411-413
 - morfología, 411f, 412c-413c
 - patogenia, 411c-412c, 412f
 - resumen, 419
- Dubin-Johnson, síndrome, 606
- Duchenne, distrofia muscular, (DMD)
 - características clínicas, 803-804
 - distrofinopatía, 802-804
 - morfología, 802c, 804f
 - patología, 802c-803c, 802f
- Duela (trematodo), 314

E

- Eaton-Lambert, síndrome, 801
- Ectasia vascular, 357-358
- Ectoparásito, 314
- Ectopia, 558-559
- Edad, cáncer, 171
- Edema. *Véanse también* Edema, cerebral; Hidropesía fetal
 - aumento de la presión hidrostática, 77, 77f
 - cerebral, 812, 813f
 - resumen, 814c
 - correlación clínica, 78
 - introducción, 75-78, 76t, 77f
 - morfología, 78c
 - obstrucción linfática, 77
 - reducción de la presión osmótica del plasma, 77
 - resumen, 78c
 - retención de sodio/agua, 77-78
- Ehlers-Danlos, síndrome (SED), 221, 344c-345c
 - resumen, 222
- Eicosanoide. *Véase* Metabolito del ácido araquidónico (AA)
- Elastina, 64
- Embarazo
 - ectópico
 - enfermedades del embarazo, 701
 - morfología, 701c
 - resumen, 701c
 - enfermedad(es)
 - embarazo ectópico, 701
 - inflamación e infecciones placentarias, 701
 - preeclampsia/eclampsia, 703-704
 - trofoblástica gestacional, 701-703
- Embolia
 - comentario, 90-92
 - gaseosa, 91-92
 - grasa, 91, 91f
 - hemorragia, infarto pulmonar
 - características clínicas, 483
 - enfermedades de origen vascular, 482-483
 - morfología, 482c, 483f
 - resumen, 483c
 - de líquido amniótico, 91, 91f
 - resumen, 92c
 - tromboembolia
 - pulmonar, 90
 - sistémica, 91-92
- Émbolo en silla de montar, 90, 90f
- Embriopatía diabética, 248
- Emery-Dreifuss, distrofia muscular (EMD), 804-805
- Enanismo tanatóforico, 767
- Encefalitis
 - fúngica, 829
 - vírica, 826-829, 827f
- Encefalomielitis aguda diseminada, 834
- Encefalopatía hepática, 606-607, 835-836
- Endocarditis
 - infecciosa
 - características clínicas, 393-394
 - morfología, 393c, 394f
 - patogenia, 393c
 - trombosis, 88c-89c
 - valvulopatías cardíacas, 392-394
 - subaguda, 393c
 - trombótica no bacteriana (ETNB), 394-395, 395f
 - verrugosa, 88c-89c
 - no bacteriana, 130
- Endometriosis
 - características clínicas, 690
 - morfología, 690c, 690f
 - resumen, 691
 - útero, 689-690, 690f
- Endometritis, 689
- Endoprótesis endovascular, 362, 363f
- Endotelio
 - hemostasia normal, 79-80, 81f
 - hemostasia/trombosis, 79-80, 81f
 - propiedades
 - antitrombóticas, 79-80
 - efectos inhibidores
 - sobre los factores de la coagulación, 79-80
 - y plaquetas, 79
 - protrombóticas, 80
 - activación
 - de los factores de la coagulación, 80
 - de las plaquetas, 80, 81f
 - efectos antifibrinolíticos, 80
 - resumen, 81c
- Endotraqueal, tuberculosis, 497c
- Enfermedad(es)
 - ampollosas (bullosas)
 - dermatitis herpetiforme, 861
 - pénfigo, 858-859
 - penfigoide ampolloso, 859-861
 - piel, 857-861, 858f
 - resumen, 862c
 - por arañazo de gato, 428
 - morfología, 428c
 - articular degenerativa. *Véase* Artrosis
 - autoinmunitaria
 - artritis reumatoide, 131
 - enfermedad mixta del tejido conjuntivo, 135
 - esclerosis sistémica, 132-134
 - lupus eritematoso sistémico, 125-131
 - mecanismos de la autoinmunidad, 122-125
 - miopatías inflamatorias, 135
 - panarteritis nudosa/otras vasculitis, 135
 - síndrome de Sjögren, 131-132
 - sistema inmunitario, 120-135, 121t
 - tolerancia inmunológica, 121-122
 - por cadenas pesadas, 438
 - de cambios mínimos
 - curso clínico, 525

Enfermedad(es) (*cont.*)

- morfología, 524c, 524f
 - resumen, 528c
 - síndrome nefrótico, 524-525
- celíaca
 - características clínicas, 579
 - y diarrea por malabsorción, 577-579
 - morfología, 578c-579c, 579f
 - patogenia, 578c, 578f
 - resumen, 580
- cerebrovascular
 - hemorragia intracraneal, 817-818
 - hipertensiva, 819
 - hipoxia, isquemia, infarto, 814-816
 - otras enfermedades vasculares, 819
 - resumen, 819c
 - sistema nervioso central, 814-819
- del colágeno vascular, afectación pulmonar, 474
- por depósito lisosómico
 - enfermedad
 - de Gaucher, 231-232
 - de Niemann-Pick tipo C, 230-231
 - de Niemann-Pick tipos A y B, 230-231
 - de Tay-Sachs, 229-230
 - mucopolisacaridosis, 232
 - mutaciones en los genes codificadores, 228-232, 229f, 229t
 - resumen, 232c
- fibrosantes
 - enfermedades del colágeno vascular, 474
 - fibrosis pulmonar idiopática, 472-473
 - neumoconiosis, 474-478
 - neumonía
 - intersticial no especificada, 473
 - organizativa criptógena, 473-474
 - neumopatías inducidas por fármacos y radiación, 478
 - resumen, 474c
- genéticas
 - alteraciones genéticas que contribuyen a la enfermedad humana, 216-218
 - introducción, 215-244
 - trastornos
 - citogenéticos, 234-241
 - mendelianos, 218-234
 - monogénicos, 241-244
 - multigénicos complejos, 234
- granulomatosa
 - hepática, 635
 - neumonitis por hipersensibilidad, 480-481
 - sarcoidosis, 478-480
- hemolítica, del recién nacido, 254
- infecciosas
 - bioterrorismo, 315
 - escape de la inmunidad por los microbios, 322-323
 - patogenia microbiana, 309-314
 - cómo provocan enfermedad los microorganismos, 319-322
 - respuestas inflamatorias, 323-325
 - técnicas de identificación para los agentes, 314
 - tipos emergentes, 314-315
 - transmisión/diseminación de los microbios, 315-318
- inflamatoria
 - intestinal (EII)
 - colitis
 - indeterminada, 591
 - ulcerosa, 590-591
 - diverticulitis del sigma, 586-587
 - enfermedad
 - de Crohn, 589-590
 - inflamatoria intestinal, 587-592
 - intestinal, 587-592, 587f, 587t
 - epidemiología, 587
 - neoplasia asociada a colitis, 591-592
 - patogenia, 588c-589c, 588f
 - resumen, 592c
 - de mecanismos inmunitarios, 110
 - polimorfismos, 234
- injerto contra huésped (EICH), 139
 - diarrea por malabsorción, 580
- por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)
 - ejemplos, 116t
 - enfermedad
 - local, 117
 - sistémica, 116-117
 - introducción, 111, 115-117
 - morfología, 117c
 - resumen, 117c
- intersticial por tabaquismo, 481, 482f
 - y neumopatía intersticial crónica, 481
- por isquemia intestinal
 - características clínicas, 575-576
 - morfología, 575c, 575f
 - patogenia, 575c
 - resumen, 576
 - trastornos vasculares, 574-576
- macrovascular diabética, 744
- mediada por anticuerpos
 - mecanismos, 114-115, 115f
 - reacciones de hipersensibilidad, 111, 114-115, 114t
 - resumen, 114c
- medioambientales
 - contaminación ambiental, 272-277
 - efectos
 - del alcohol, 280-282
 - sobre la salud del cambio climático, 269-271
 - del tabaco, 277-279
 - introducción, 269
 - lesiones
 - por agentes físicos, 287-293
 - por fármacos terapéuticos/drogas ilegales, 282-287
 - resumen, 273c-274c
- medular
 - curso clínico, 544
 - como enfermedad quística, 544
 - morfología, 544c
 - resumen, 544
- de membrana hialina. *Véase* Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)
- metabólicas hereditarias
 - deficiencia de α_1 -antitripsina, 631-632
 - enfermedad de Wilson, 630-631
 - hemocromatosis, 629-630
 - resumen, 632c
- metastásica
 - tumores óseos, 781
- por micobacterias no tuberculosas
 - como neumonía crónica, 499
- miliar pulmonar, 497c
- muscular, primaria, 801
- neurodegenerativa
 - ataxias espinocerebelosas, 841
 - degeneración del lóbulo frontotemporal, 838-839
 - enfermedad
 - de Alzheimer, 837
 - de Huntington, 840
 - de Parkinson, 839-840
 - esclerosis lateral amiotrófica, 841
 - resumen, 841c-842c
 - del sistema nervioso central, 836-841, 836t
- nutricional

- anorexia nerviosa/bulimia, 295-296
- comentario, 293-306
- desnutrición proteicocalórica, 294-295
- dieta
 - y cáncer, 306
 - y enfermedades sistémicas, 306
- enfermedades neurológicas, 835
- malnutrición, 293-294
- obesidad, 302-305
- resumen, 302c
- óseas adquiridas
 - enfermedad de Paget, 770-771
 - hiperparatiroidismo, 771
 - osteoporosis, 768-770
 - raquitismo y osteomalacia, 771
 - resumen, 772c
- del ovario poliquístico, 695-696
- parasitaria, 585
- pediátricas
 - diagnóstico molecular de los trastornos mendelianos/ complejos, 263-268
 - enterocolitis necrosante, 252
 - hidropesía fetal, 254-257
 - infecciones perinatales, 249
 - introducción, 245-268, 245t
 - malformaciones congénitas, 245-248, 246f
 - prematuridad/crecimiento fetal retrasado, 249-250
 - síndrome
 - de dificultad respiratoria, 250-251
 - de muerte súbita del lactante, 252-254
 - tumores/lesiones seudotumorales, 257-262
- del pericardio
 - cardiopatías, 403-404
 - derrame pericárdico, 404
 - pericarditis, 403-404
- por priones
 - enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 831
 - variante, 831
 - infecciones del sistema nervioso, 831-832, 831f
- quísticas
 - enfermedades medulares con quistes, 544
 - nefropatía poliquística autosómica
 - dominante, 542-544
 - recesiva, 544
 - quistes simples, 542
 - renal, 542-544
 - resumen, 544c
- por reflujo gastroesofágico. *Véase* ERGE
- relacionada con IgG4 (ER-IgG4), 135
- sistémica
 - dieta, 306
 - por inmunocomplejos, 116-117, 116f
- del tejido conjuntivo, mixta, 135
- de transmisión sexual (ETS)
 - aparato genital masculino, 671-678, 671t
 - chancroide, 677
 - diseminación de microbios, 318
 - gonorrea, 674-675
 - granuloma inguinal, 677
 - herpes simple genital, 678
 - infección por el virus del papiloma humano, 678
 - linfogranuloma venéreo, 676
 - tricomoniasis, 678
 - uretritis y cervicitis no gonocócicas, 676
- trofoblástica gestacional
 - coriocarcinoma gestacional, 703
 - mola
 - hidatídica, 701-702
 - invasiva, 702
 - resumen, 703c
 - trastornos del embarazo, 701-703
 - tumor del lecho placentario invasivo, 703
- ulcerosa péptica (EUP)
 - características clínicas, 568-569
 - enfermedad inflamatoria gástrica, 568-569
 - epidemiología, 568
 - morfología, 568c, 568f
 - patogenia, 565f, 568c
- valvular reumática
 - características clínicas, 391-392
 - cardiopatía valvular, 391-392
 - morfología, 391c, 392f
 - patogenia, 391c
- vascular hipertensiva, 332-333
 - epidemiología de la hipertensión, 332-333
- venooclusiva. *Véase* Síndrome de obstrucción sinusoidal
- de la vesícula biliar
 - colecistitis, 641-642
 - coletitiasis, 639-641
- de las vías respiratorias pequeñas. *Véase* Bronquiolitis crónica
- Enfisema
 - bulloso, 466
 - características clínicas, 466
 - centroacinar, 464, 464f, 465c
 - compensador, 466
 - distal acinar, 464, 464f
 - irregular, 464
 - mediastínico, 466
 - morfología, 465c, 465f
 - neumopatía obstructiva, 463-466
 - panacinar, 464, 464f, 465c
 - patogenia, 464c-465c, 465f
 - resumen, 466c
 - tabaquismo, 278-279
 - tipos, 464-466, 464f
 - trastornos relacionados, 466
- Engrosamiento intimal, daño vascular, 334-335, 335f
- Enterocolitis
 - por *Campylobacter*
 - características clínicas, 583
 - enterocolitis infecciosa, 582-583
 - morfología, 582c, 582f
 - patogenia, 582c
 - infecciosa
 - cólera, 582
 - colitis pseudomembranosa, 584-585
 - enfermedad
 - diarréica, 580-586, 581t
 - parasitaria, 585
 - enterocolitis por *Campylobacter*, 582-583
 - Escherichia coli*, 583
 - fiebre tiroidea, 584
 - norovirus, 585
 - resumen, 586c
 - rotavirus, 585
 - salmonelosis, 583-584
 - shigelosis, 583
- necrosante (ECN)
 - comentario, 252, 252f
 - complicaciones del parto prematuro, 251
 - lactantes prematuros, 249
- Enteropatía
 - medioambiental, 579
 - sensible al gluten. *Véase* Enfermedad celíaca
- Envejecimiento celular, 26-28, 27f
 - lesión celular, 7
 - resumen, 28c
- Enzimas lisosómicas, 49-50

- Eosinofilia pulmonar, 481
- Eosinófilos, 55
- Ependimoma, 844
 - morfología, 844c, 844f
- Epidídimo, 658-663
- Epigenética, 175-176
- Epstein-Barr, virus, 202-203
 - hepatopatía, 620
- Equilibrio de energía, obesidad, 303-305, 304f
- ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), 560-561, 564
- Eritema multiforme
 - características clínicas, 854
 - dermatosis inflamatorias agudas, 853-854, 854f
 - morfología, 853c, 854f
- Eritroblastosis fetal, 256c, 256f, 257
- Eritrocitos fetales, Rh-positivos, 254-255
- Eritrocitosis. *Véase* Policitemia
- Eritroplasia, 553-554
- ERO. *Véase* Especies reactivas del oxígeno (ERO)
- Escape inmunitario
 - por los microbios, 322-323, 322f, 322t, 323c
 - por los tumores, 207
- Escherichia coli*, 581t, 583
 - enteroagregante (ECEA), 583
 - enterohemorrágica (ECEH), 583
 - enteroinvasiva (ECEI), 583
 - enterotoxígena (ECET), 583
- Esclerodermia. *Véase* Esclerosis sistémica (ES)
 - limitada, 132
- Esclerosis
 - lateral amiotrófica (ELA)
 - enfermedades neurodegenerativas, 841
 - morfología, 841c
 - patogenia, 841c
 - múltiple (EM)
 - características clínicas, 834
 - enfermedades de la mielina, 832-835
 - morfología, 833c, 833f
 - sistémica (ES)
 - curso clínico, 134
 - como enfermedad autoinmunitaria, 132-134
 - morfología, 133c-134c
 - patogenia, 133c, 133f
 - resumen, 134c-135c
 - tuberosa (ET), 847
 - morfología, 847c
 - de la válvula aórtica, 390c
- Escorbuto, 301
- Escroto, 658-663
- Esferocitosis hereditaria
 - anemias hemolíticas, 410-411
 - características clínicas, 411
 - morfología, 410c, 411f
 - patogenia, 410c, 410f
 - resumen, 419
- Esofagitis
 - eosinófila, 561, 561f
 - esófago de Barrett, 561-562
 - laceraciones, 559-560
 - lesiones químicas e infecciosas, 560, 560f, 564
 - por reflujo
 - características clínicas, 560-561
 - enfermedades esofágicas, 560-561
 - esófago, 560-561
 - morfología, 560c, 561f
 - patogenia, 560c
- Esófago
 - esofagitis, 559-562
 - enfermedades obstructivas y vasculares, 558-559
 - ectopia, 558-559
 - obstrucción
 - funcional, 558
 - mecánica, 558
 - resumen, 564c
 - varices esofágicas, 559
- obstrucción
 - funcional, 558, 564
 - mecánica, 558, 564
 - resumen, 564c
 - tumores esofágicos, 562-564
- Especies reactivas del oxígeno (ERO)
 - acumulación, 14-16, 14f-15f
 - lesión por isquemia-reperusión, 17
 - mediadores derivados de las células, 49-50
 - producción, 38
- Esplenomegalia
 - congestiva, 368
 - derivación portosistémica, 609
 - LMC, 447
 - trastornos esplénicos, 456
 - tricoleucemia, 442-443
- Espondiloartropatía, seronegativa, 786
- Esprúe celíaco. *Véase* Enfermedad celíaca
- Estadificación, cáncer, 208-210
- Estado
 - hipofosforilado inactivo, 199
 - de portador, hepatitis vírica, 620
- Esteatohepatitis, no alcohólica, 305
- Esteatosis. *Véase* Cambio graso
 - aórtica, calcificante
 - características clínicas, 390
 - morfología, 389f, 390c
 - valvulopatía degenerativa, 389-390
 - hepatocelular, 621c-622c, 621f
 - lesión mediada por fármacos/toxinas, 625
 - morfología, 626c
- Estenosis por aterosclerosis, 342
- Ésteres del colesterol, 23
- Estímulos nocivos, respuestas celulares, 1-3, 2f
- Estómago
 - adenocarcinoma gástrico, 570-571
 - enfermedad(es)
 - inflamatoria(s), 564-569
 - gastritis
 - aguda, 564
 - crónica, 565
 - úlceras pépticas agudas, 565
 - ulceroza péptica, 568-569
 - neoplásica, 569-572
 - adenocarcinoma gástrico, 570-571
 - linfoma, 571
 - pólipos gástricos, 569
 - resumen, 572c-573c
 - tumor
 - carcinoide, 571-572
 - del estroma gastrointestinal, 572
 - linfoma, 571
 - pólipos gástricos, 569
 - tumor
 - carcinoide, 571-572
 - del estroma gastrointestinal, 572
- Estrés
 - adaptaciones celulares, 3-5
 - oxidativo. *Véase* Radicales libres, derivados del oxígeno del RE, 20f, 21, 22f. *Véase también* Proteína mal plegada
 - respuesta celular, 1-3, 2f
- Estría grasa, 340, 340c-342c, 340f
- Estudios de asociación pangenómicos, 266-267

- Ewing, sarcoma
 características clínicas, 780
 morfología, 780c, 781f
 resumen, 782
 tumores óseos, 780-781
- Exposición industrial, agentes tóxicos
 contaminantes medioambientales, 276-277, 277t
- F
- Factor
 activador de las plaquetas (PAF), 47-48
 de la coagulación
 activación, 80
 efectos inhibitorios, 80, 81f
 resumen, 86c
 de crecimiento
 angiogenia, 67
 autosuficiencia de las señales de crecimiento, 178
 mecanismos de transmisión de señales de los receptores, 61-62, 62t
 regeneración celular/tisular, 61-62, 62t
 resumen, 62c
 genético, lesión celular, 7
 de necrosis tumoral (TNF), 48, 48f
 de transcripción nuclear, 180
- Factor III. *Véase* Lesión endotelial
- Factor XII. *Véase* Hageman, factor (factor XII)
- Fagocitosis, 37-39, 39f, 112f, 114-115
- Fallot, tetralogía
 características clínicas, 372-373
 cortocircuitos derecha-izquierda, 369t, 372-373, 372f
 morfología, 372c
- Falopio, trompas, 695, 695f
 resumen, 695c
- Falta de oxígeno, 7
- Familiar, 215-216
- Fármacos antiinflamatorios
 bloqueo de la producción de prostaglandinas, 46-47
- Fascitis nodular, 793
- FC. *Véase* Fenilcetonuria (FCU)
- Fenilcetonuria (FCU), 227-228, 227f
 materna, 227
 resumen, 228, 228c
- Fenotipo mutador, 173
- Feocromocitoma
 características clínicas, 761
 morfología, 760c-761c, 760f-761f
 tumores de la médula suprarrenal, 760-761
- Fibrinólisis, 80
- Fibroadenoma
 morfología, 707c, 708f
 como tumores de mama, 707
- Fibroblastos, activación, 68
- Fibroelastoma papilar, 405
- Fibroma, no osificante, 779. *Véase también* Defecto fibroso cortical
- Fibromatosis, 793
 morfología, 793c
- Fibrosarcoma, 793-794
 morfología, 794c, 794f
- Fibrosis
 cambios no proliferativos, 705
 ejemplos clínicos, 70-72
 endomiocárdica, 401
 masiva progresiva (FMP), 475, 475f. *Véase también*
 Neumoconiosis de los mineros del carbón
 morfología, 705c, 706f
 órganos parenquimatosos, 72
 pulmonar idiopática (FPI)
 características clínicas, 473
 como enfermedad fibrosante, 472-473
 morfología, 472c-473c, 473f
 patogenia, 472c, 473f
- quística (FQ)
 curso clínico, 226, 226t
 y diarrea por malabsorción, 577, 580
 morfología, 224c-226c, 225f
 mutaciones en genes codificadores, 223-227
 patogenia, 223c-224c, 225f
 resumen, 227c
 radiación ionizante, 290-291, 291f
 retroperitoneal (uréter), 668
- Fiebre
 amarilla, 620
 reumática, aguda, 391c
 tifoidea, 584
- FISH. *Véase* Hibridación *in situ* fluorescente
- Fisiología de la insulina, normal, 739-740, 740f. *Véase también*
 Homeostasis de la glucosa
- Fístula arteriovenosa (AV), 330
- Flebotrombosis, 356. *Véase también* Trombosis venosa
- Flexner-Wintersteiner, rosetas, 261c, 261f
- Flujo
 arterial hepático, 632
 de sangre
 anormal, 86
 hacia el hígado, alterado
 flujo por la arteria hepática, 632
 obstrucción y trombosis de la vena porta, 632-633
 a través del hígado, alterado
 congestión pasiva y necrosis centrolobulillar, 633
 trastornos circulatorios, 633
- FMRP (proteína del retraso mental familiar)
 síndrome de X frágil, 242f
- Fractura
 curso clínico, 773
 hueso, 772-773
 morfología, 773c
- Frotis citológico. *Véase* Citología vaginal
- G
- Galactosemia, 228
 resumen, 228
- GALT (galactosa-1-fosfato uridil transferasa)
 galactosemia, 228
- Ganglio linfático, centinela, 168
- Ganglioglioma, 844
- Ganglión, 790
- Gastrinoma
 morfología, 752c
 y tumores neuroendocrinos pancreáticos, 752
- Gastritis
 aguda
 enfermedad inflamatoria gástrica, 564
 erosiva, 284
 morfología, 564c
 patogenia, 564c, 565f
 resumen, 569c
 autoinmunitaria
 características clínicas, 562-563
 gastritis crónica, 567, 567t, 569
 morfología, 567c
 patogenia, 567c
 crónica
 enfermedad inflamatoria gástrica, 566-567
 gastritis
 autoinmunitaria, 567
 por *Helicobacter pylori*, 566-567
 resumen, 569c

Gastritis (*cont.*)*Helicobacter pylori*

- características clínicas, 586c
- epidemiología, 566
- gastritis crónica, 566-567, 569
- morfología, 566c-567c, 566f
- patogenia, 566c

Gaucher, enfermedad, 231-232, 231f

Gen(es)

- codificadores de proteínas
 - alteraciones distintas de mutaciones
 - alteraciones
 - del ARN no codificante, 217-218
 - genéticas, 216-218
 - cambios epigenéticos, 217
 - variaciones en la secuencia y el número de copias, 216-217
 - mutaciones, 216
- mitocondrial, 243
- modificador, 219
- mutados, productos, 205
- del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)
 - hipercolesterolemia familiar, 222, 224f
 - trastornos autosómicos dominantes, 219-220
- del retinoblastoma (RB), 182-184
 - patogenia, 183f
- supresor de tumores
 - carcinogenia, 173, 177, 184
 - mutaciones hereditarias, 171-172

Gilbert, síndrome, 606

Ginecomastia, 714

Glándula(s)

- paratiroides
 - hiperparatiroidismo, 735-738
 - hipoparatiroidismo, 738
 - sistema endocrino, 735-738
- salival, enfermedad
 - neoplasias, 555-557
 - resumen, 557c
 - sialoadenitis, 555
 - xerostomía, 555

Glioma

- astrocitoma, 842-843
- ependimoma, 844
- oligodendroglioma, 843-844
- del parénquima cerebral, 842-844

Glomangiomias. *Véase* Tumor glómico (glomangiomias)

Glomeruloesclerosis

- focal y segmentaria (GEFS)
 - curso clínico, 525
 - morfología, 525c, 526f
 - patogenia, 525c
 - resumen, 528c
 - síndrome nefrótico, 525
- nodular, 746-747, 746f-747f

Glomerulonefritis

- aguda postinfecciosa
 - curso clínico, 529-530
 - morfología, 529c, 529f
 - síndrome nefrótico, 529
 - patogenia, 529c
 - resumen, 531
- causada por inmunocomplejos
 - circulantes, 522f
 - como lesión glomerular, 519-520, 522f
 - in situ*, 520-521
- mediada por anticuerpos frente a la membrana basal
 - glomerular, 521, 521f-522f
- membranoproliferativa y enfermedad por depósitos densos (GNMP)

curso clínico, 527

morfología, 527c, 528f

patogenia, 526c-527c

resumen, 529

síndrome nefrótico, 526-527

necrosante, focal y segmentaria, 353c-354c

rápidamente progresiva (GNRP), 530-532. *Véase también*

Glomerulonefritis con semilunas

glomerulonefritis con semilunas

mediada

por anticuerpos frente a la membrana basal

glomerular, 531

por inmunocomplejos, 531

pauciinmunitaria, 532

y glomerulopatías, 530-532

patogenia, 531c

resumen, 533c

con semilunas

mediada

por anticuerpos frente a la membrana basal

glomerular, 531

morfología, 522f, 532c, 532f

por inmunocomplejos, 532

morfología, 532c

pauciinmunitaria

curso clínico, 532

como glomerulonefritis rápidamente progresiva, 532

morfología, 533c

Glomerulopatías

glomerulonefritis rápidamente progresiva, 530-532

mecanismos de lesión y enfermedad, 519-523

nefritis tubulointersticial, 533-537

y el riñón, 518-533, 519f-520f, 520t

síndrome

nefrítico, 528-531

nefrótico, 523-527

Glucógeno, 24

Glucogenosis

comentario, 232-233, 233t

resumen, 233c

tipo

generalizado (tipo II), 233

hepático, 232-233, 234f

miopático, 233

Glucolípidos, 206

Glucoproteína, 206

adhesiva, 64

Gobernadores, genes supresores de tumores, 173

Gonorrea

aparato genital masculino, 674-675

características clínicas, 675

morfología, 675c, 675f

resumen, 676c

Goodpasture, síndrome, 485

morfología, 485c, 486f

Gota

artritis, 786-789, 787t

características clínicas, 788-789

morfología, 786c-787c, 787f

patogenia, 787c-788c, 788f

resumen, 790

Gradación, tumores cancerosos, 208-210

Granulocitopenia, 424

Granuloma

inguinal

enfermedad de transmisión sexual, 677

morfología, 677c

resumen, 677c

piógeno, 358, 358f

- Granulomatosis, 485
- Graves, enfermedad
- características clínicas, 727
 - morfología, 727c, 727f
 - patogenia, 726c-727c
 - resumen, 728c
 - tiroides, 726-727
- Guardianes, genes supresor de tumores, 173
- Guillain-Barré, síndrome, 798-800
- Gusanos
- planos (cestodos), 314
 - redondos (nematodos), 314, 314f
- H
- Haemophilus influenzae*, 489
- Hageman, factor (factor XII), 51-52, 51f
- Hamartoma, 163
- tumores de la lactancia/infancia, 257
- Haploinsuficiencia, 173
- Hashimoto, tiroiditis. Véase Tiroiditis, linfocítica crónica (Hashimoto)
- HbSC, enfermedad, 411c
- Helicobacter pylori* (*H. pylori*), 204
- resumen, 204c
- Helminths, 313-314
- Hemangioendotelioma, 361
- Hemangioma
- capilar, 358, 358f
 - cavernoso, 358-359, 358f
 - juvenil, 358
 - tumores vasculares, 358-359, 358f
- Hemangiopericitoma, 362
- Hematoma
- epidural, 821-822, 821f
 - subdural, 821-822
 - morfología, 821f, 822c
- Hematopoyesis extramedular, 256c
- Hematuria asintomática, 518
- Hemocromatosis
- características clínicas, 630
 - morfología, 630c, 630f
 - patogenia, 629c-630c
 - secundaria, 416
 - como trastorno hereditario del metabolismo, 629-630, 632
- Hemofilia A: deficiencia de factor VIII, 455
- resumen, 456
- Hemofilia B: deficiencia de factor IX, 455-456
- Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)
- anemias hemolíticas, 417
 - patogenia, 417c
- Hemólisis traumática, 418
- Hemorragia
- anemia por pérdida de sangre, 409
 - enfermedades pulmonares de origen vascular, 482-483
 - intracraneal
 - angiopatía amiloide cerebral, 817
 - enfermedad cerebrovascular, 817-818
 - hemorragia
 - parenquimatosa cerebral primaria, 817
 - subaracnoidea y aneurismas saculares, 817-818
 - malformaciones vasculares, 818 - introducción, 78-79, 79f
 - matriz
 - germinal, 249
 - intraventricular
 - complicaciones del parto prematuro, 251
 - lactantes prematuros, 249 - parenquimatosa, cerebral primaria, 817, 817f, 819
 - morfología, 817c
 - subaracnoidea, 817-819
 - vitamina C, 301
- Hemorroides
- características clínicas, 576
 - morfología, 576c
 - como trastornos vasculares del intestino, 576
- Hemosiderosis, 24
- pulmonar idiopática, 485
- Hemostasia, normal
- cascada de la coagulación, 82-86
 - endotelio, 79-80
 - plaquetas, 81-82
 - trastornos hemodinámicos, 79-86, 80f
- Hemotórax, 511
- Hepatitis
- aguda y crónica
 - hepatopatía, 611-621
 - morfología, 611c-614c, 612f-613f, 613t - autoinmunitaria, 620-621
 - morfología, 621c - crónica, 619-620
 - fulminante, 619
 - de interfase, 611c-614c
 - lesiones mediadas por fármacos/toxinas, que recuerdan, 621
 - lobulillar, 611c-614c, 613f
 - vírica
 - aguda, 619
 - características clínicas y pronóstico, 614t, 619-620
 - resumen, 620c
 - virus
 - de la hepatitis A, 614
 - de la hepatitis B, 614
 - de la hepatitis C, 617-618
 - de la hepatitis D, 618-619
 - de la hepatitis E, 619
- Hepatomegalia congestiva, 368
- Hepatopatía
- alcohólica
 - características clínicas, 624
 - introducción, 623-624, 623f
 - patogenia, 623c-624c
 - resumen, 624c - colestásica
 - cirrosis biliar primaria, 627
 - colangitis esclerosante primaria, 628-629
 - colestasis
 - inducida por fármacos-toxinas, 628-629
 - neonatal, 626
 - de la septicemia, 626-627 - introducción, 626-629 - grasa, alcohólica/no alcohólica
 - hepatopatía(s), 621
 - alcohólica, 623-624
 - no alcohólica, 625
 - lesiones mediadas por fármacos/toxinas con esteatosis, 625
 - morfología, 621c-622c, 621f-622f - inducida por fármacos/toxinas, 610-611, 611t, 612f
 - resumen, 611c
- Herencia
- cánceres familiares, 172
 - formas de cáncer, 171-172, 172t
 - materna, 243
 - multifactorial, 248
 - síndromes
 - autosómicos recesivos, 172
 - cancerosos autosómicos dominantes, 171-172

- Heridas cutáneas
 - curación
 - por primera intención, 70-71, 70f
 - por segunda intención, 70f-71f, 71-72
 - resistencia de la herida, 72
 - resumen, 72c
- Hernia abdominal, 574
- Herniación, 813-814, 813f-814f
 - resumen, 814c
- Heroína, 285-286
- Herpes simple genital. *Véase también* Virus del herpes simple (VHS)
 - características clínicas, 678
 - enfermedad de transmisión sexual, 678
 - morfología, 678c
 - resumen, 679c
- Herpesvirus
 - infecciones del sistema nervioso, 827-828
 - morfología, 827c-828c, 827f
- Heterogeneidad, genética, 218-219
- Heterotopia, 257
- Hialuronano, 64
- Hibridación
 - genómica, basada en matrices, 264, 265f
 - in situ* fluorescente
 - alteraciones del número de copias, 264, 264f
 - diagnóstico molecular, 211
- Hidrocefalia, 812-813, 813f
 - resumen, 814c
- Hidronefrosis
 - curso clínico, 546
 - morfología, 546c, 546f
 - y obstrucción al flujo urinario, 545-546
 - patogenia, 545c-546c
- Hidropesía
 - fetal, 254, 255f, 256c, 257
 - curso clínico, 256-257
 - hidropesía
 - inmunitaria, 254-255
 - no inmunitaria, 255-257
 - introducción, 254-257, 254t
 - morfología, 256c
 - resumen, 257c
 - no inmunitaria, 255-257
- Hígado
 - amiloidosis, 157, 157f
 - enfermedad
 - inducida por fármacos/toxinas, 610-611
 - metabólicas hereditarias, 629
 - graso no alcohólico (HGNA)
 - introducción, 625
 - patogenia, 625c
 - resumen, 625c
 - hepatitis aguda y crónica, 611-621
 - hepatopatías colestásicas, 626-629
 - hígado graso alcohólico y no alcohólico, 621-625
 - introducción, 603
 - morfología del LES, 130
 - en nuez moscada, 368
 - otras enfermedades inflamatorias e infecciosas, 635
 - síndromes clínicos, 604-610, 604t
 - trastornos circulatorios, 632-634
 - tumores y nódulos hepáticos, 635-639
- Higroma quístico, 255-257
- Hiperaldosteronismo
 - características clínicas, 756
 - e hiperfunción corticosuprarrenal, 755-756
 - morfología, 755c-756c
- Hipercoagulabilidad, 87-88, 87t
 - primaria, 81f, 87
- Hipercolesterolemia, 336
 - familiar, 222-223
 - mutaciones en los genes codificadores, 222-223
 - patogenia, 222c-223c
 - resumen, 223c
- Hipercortisolismo. *Véase también* Cushing, síndrome e hiperfunción corticosuprarrenal, 752-755, 753f
 - resumen, 755c
- Hiperemia, 75
 - morfología, 75c-76c, 76f
- Hiperfunción corticosuprarrenal (hipersuprarrenalismo) y corteza suprarrenal, 752-757
 - hiperaldosteronismo, 755-756
 - hipercortisolismo/síndrome de Cushing, 752-755
 - síndromes adrenogenitales, 756-757
- Hiperglucemia, 835
- Hiperhomocisteinemia, 337
- Hiperinsuflación obstructiva, 466
- Hiperlipidemia, 336
- Hiperparatiroidismo
 - características clínicas, 737-738, 737t
 - enfermedades óseas adquiridas, 771
 - y glándulas paratiroides, 735-738
 - hiperparatiroidismo secundario, 738
 - morfología, 736c-737c, 736f-737f, 772c, 772f
 - patogenia, 736c
 - resumen, 738c
 - secundario
 - características clínicas, 738
 - introducción, 738
 - morfología, 738c
 - resumen, 738
- Hiperpituitarismo
 - e hipófisis, 717-720. *Véase también* Adenoma hipofisario
 - resumen, 719c
- Hiperplasia
 - adenomatosa atípica (HAA), 506c-510c
 - endometrial, 691-692, 691f
 - resumen, 692c-693c
 - epitelial, 705
 - morfología, 705c-706c
 - estrés, 4
 - de glándulas paratiroides, 736c-737c
 - hipertrofia, 3
 - multicéntrica de células C, 734-735
 - nodular
 - focal (HNF), 635-636
 - prostática, 664-665
 - benigna (HPB)
 - características clínicas, 664-665
 - enfermedades prostáticas, 664-665
 - morfología, 664c, 665f
 - resumen, 665c
 - como respuesta adaptativa, 1-2
 - resumen, 5c
 - suprarrenal congénita (HSC). *Véase* Síndrome adrenogenital
 - tímica, 457
 - vitamina A, 298
- Hipersensibilidad
 - inmediata (tipo 1)
 - introducción, 111-114
 - manifestaciones clínicas y patológicas, 113-114
 - secuencia de acontecimientos, 111-113, 111f, 113f
 - mediada por linfocitos T (tipo IV)
 - citotoxicidad mediada por linfocitos T, 119-120
 - hipersensibilidad de tipo tardío, 119
 - introducción, 111, 117-120, 118t, 119f
 - reacciones inflamatorias por linfocitos T CD4+, 118-119
 - resumen, 120c

- de tipo I. Véase Hipersensibilidad, inmediata
 de tipo II. Véase Enfermedad mediada por anticuerpos
 de tipo III. Véase Enfermedad por inmunocomplejos
 (hipersensibilidad de tipo III)
 de tipo IV. Véase Hipersensibilidad mediada por linfocitos T
 (tipo IV)
 de tipo tardío (HT), 117-119, 120f
- Hipersuprarrenalismo. Véase Hiperfunción corticosuprarrenal
- Hipertensión
 epidemiología, 332-333
 maligna
 curso clínico, 539-540
 como enfermedad vascular renal, 539-540
 morfología, 539c, 540f
 patogenia, 539c
 resumen, 541
 morfología, 333c-334c, 334f
 patogenia, 333c, 333t
 portal
 ascitis, 609
 hepatopatía, 608-609, 609f
 portopulmonar, 610
 pulmonar
 características clínicas, 484
 idiopática, 134
 morfología, 484c, 485f
 de origen vascular, 484
 patogenia, 484c
 secundaria, 134
 resumen, 334c
- Hipertermia, 289
- Hipertiroidismo y tiroides, 722-723, 722f-723f, 722t
- Hipertrofia
 adaptaciones celulares al estrés, 2f-3f
 resumen, 5c
- Hipocalcemia, 299-300
- Hipófisis
 hiperpituitarismo/adenomas hipofisarios, 717-720
 hipopituitarismo, 720-721
 síndrome de la hipófisis posterior, 721
 como sistema endocrino, 716-721, 716f-717f
 prolactinomas, 719
- Hipofosfatemia, 299
- Hipogammaglobulinemia, 433c-434c, 434
- Hipoglucemia, 835
- Hipogonadismo, síndrome de Klinefelter, 239-240
- Hipoparatiroidismo, 738
- Hipopituitarismo, 720-721
- Hipoplasia tímica, 141
- Hiposuprarrenalismo. Véase Insuficiencia corticosuprarrenal
 secundario, 758c
- Hipotermia, 289
- Hipotiroidismo
 patogenia, 725f
 y tiroides, 723-724, 723t
- Hipoxia, 814-816
- Hippel-Lindau, síndrome, 257-258
 hemangiomas del lactante, 257-258
- Hirschsprung, enfermedad
 morfología, 574c, 574f
 como obstrucción intestinal, 573-574
 patogenia, 574c
- Histamina, 46
- Histiocitoma fibroso benigno, 794
- Histiocitosis de células de Langerhans, 449
- Histoplasmosis
 características clínicas, 499-500
 epidemiología, 499-500
 como infección pulmonar, 499-500
 morfología, 499c, 500f
- HLA. Véase Antígeno leucocítico humano (HLA)
- Hodgkin, linfoma
 de celularidad mixta, 441, 441f
 clasificación, 440-442
 esclerosis nodular, 440, 440f-441f
 estadificación y características clínicas, 442, 442t
 morfología, 440c-441c, 440f
 como neoplasia linfoide, 440-442
 patogenia, 441c-442c
 de predominio linfocítico, 441, 441f
 resumen, 444
- Holoprosencefalia, 247-248
- Homeostasis de la glucosa, 739-740. Véase también Fisiología
 de la insulina, normal
- Homocigoto, 183
- Hongos, 313, 313f
- Hormona intestinal, 305
- Huesos
 fracturas, 772-773
 introducción, 765-781, 766f
 osteomielitis, 773-774
 osteonecrosis, 773
 patología adquirida, 768-771
 trastornos congénitos del cartílago, 767-768
 tumores, 774-781
- Humo
 de madera, 273
 de tabaco
 ambiental, 279-280
 carcinógenos, 279, 279t
 combinado con alcohol, 279, 279f
 comentario, 277-279, 278t
 componentes, 279, 279t
 efectos, 277-280, 278f-279f, 278t
 resumen, 280c
 sustancias químicas de acción indirecta y LES, 126
- Hunter, síndrome. Véase Mucopolisacaridosis (MPS)
- Huntington, enfermedad (EH)
 enfermedades neurodegenerativas, 840
 morfología, 840c, 840f
 patogenia, 840c
- Hurler, síndrome. Véase Mucopolisacaridosis (MPS)
- I
- Ictericia
 bilirrubina/ácidos biliares, 605-606
 galactosemia, 228
 hepatopatía, 605-606
- IL-1. Véase Interleucina 1 (IL-1)
- Impétigo
 características clínicas, 856, 857f
 infecciones bacterianas, 856
 morfología, 856c
- Impronta, 217
 genómica, 218
 enfermedades causadas por alteraciones, 243-244
 resumen, 245c
 materna, 243-244, 244f
- Incompatibilidad ABO, 254
- Índice de masa corporal (IMC), 303
- Inestabilidad genómica. Véase también Tumor maligno
 regulada, 196-197
- Infarto(s)
 blancos, 92c-93c, 93f, 94
 embolización sistémica, 90
 enfermedades
 cerebrovasculares, 814-816
 pulmonares de origen vascular, 482-483

Infarto(s) (*cont.*)

- factores que influyen sobre el desarrollo, 93
- introducción, 92-93
- microscópico, 379
- de miocardio (IM)
 - características clínicas, 382-383, 382f
 - cardiopatía isquémica, 377-384
 - consecuencias y complicaciones, 383-384, 383f
 - modificación del infarto por reperfusión, 381-383
 - morfología, 379c-381c, 380f-381f, 380t
 - patogenia, 376f, 377c-379c, 378f-379f
- morfología, 92c-93c, 93f
- muerte celular isquémica, 75
- resumen, 94c
- rojo, 92c-93c, 93f, 94
- subendocárdico, 379
- transmural, 379
- ventrículo derecho, 384

Infección(es)

- aguda de la vía respiratoria alta, 512-513
- por citomegalovirus (CMV), 828
 - mononucleosis por citomegalovirus, 501
 - morfología, 501c, 501f
 - neumonía, 500-501
 - pacientes inmunodeprimidos, 501
- epidural del sistema nervioso, 824-825
- por espiroquetas
 - neuroborreliosis, 826
 - neurosífilis, 826
- fetal, 249-250
- fúngicas, oportunistas
 - candidiasis, 502-503
 - criptococosis, 503-504
 - levaduras oportunistas, 504
- por gripe, 491
- por hongos
 - características clínicas, 857
 - dermatosis infecciosas, 857
 - morfología, 857c
- inmunodeficiencias, 325
- microbiana, autoinmunidad, 124
- parenquimatosa
 - abscesos cerebrales, 826
 - arbovirus, 827
 - citomegalovirus, 828
 - encefalitis
 - por hongos, 829
 - vírica, 826-829
 - otras meningoencefalitis, 829-831
 - poliomavirus y leucoencefalopatía multifocal progresiva, 828-829
 - poliovirus, 828
 - del sistema nervioso, 826-831
 - virus
 - del herpes, 827-828
 - de la inmunodeficiencia humana, 828
 - de la rabia, 828
- perinatal, 249
- pulmonar
 - absceso pulmonar, 492
 - histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, 499-500
- infección(es)
 - por hongos oportunistas, 502-504
 - por virus de la inmunodeficiencia humana, 504
- neumonía(s)
 - agudas adquiridas en la comunidad, 486-490
 - por aspiración, 492
 - atípicas adquiridas en la comunidad, 490-491
 - crónicas, 492-499

- hospitalarias, 491-492
 - en pacientes inmunodeprimidos, 500-502
- pulmones, 486-504, 487f, 488t
- respuestas inflamatorias, 323-325
- del sistema nervioso, 824-831
- por *Streptococcus pneumoniae*, 487-488
- subdural del sistema nervioso, 824-825
- trastornos de la unión neuromuscular, 801
- de la vía urinaria, 518
- por virus
 - de la gripe de tipo A/H1N1, 491
 - del papiloma humano (VPH)
 - enfermedad de transmisión sexual, 678
 - morfología, 678c
 - resumen, 679c

Infiltración local, características de la neoplasia, 167-168

Inflamación

aguda

- cambios vasculares, 33-34
 - resumen, 34c
- defectos de la función leucocítica, 40-41, 41t
- estímulos, 31
- introducción, 31-42, 31f
- lesiones tisulares inducidas por leucocitos, 39-40, 41t
- mecanismos antiinflamatorios, 52-53
- mediadores derivados de las proteínas plasmáticas, 50-52
 - resumen, 52c
- morfología, 43
- patrones morfológicos, 43
 - morfología, 43c-44c
- pronóstico, 41-42, 42f
- reclutamiento/activación de leucocitos, 34-39
- reconocimiento de microbios, células necróticas, cuerpos extraños, 32-33, 32f
- resumen, 42c

crónica

- aguda, 42
- células y mediadores, 53-56
 - linfocitos, 55
 - macrófagos, 54-55
 - otras células, 55-56
- granulomatosa, 56
 - introducción, 30t, 31f, 53-56, 53f
 - morfología, 56c-57c
 - respuesta frente a la infección, 325
 - morfología, 325c
 - resumen, 57c
 - visión general, 29-30, 53-56
- efectos sistémicos, 46t, 48f, 57-58, 426t
 - resumen, 58
- fibrinosa, 43, 43f
- generadora de tumores, 197-198
- granulomatosa, 56, 56t
 - morfología, 56c-57c, 56f, 324, 324c, 324f
- inmunidad, 100
- mecanismos de enfermedad mediados por anticuerpos, 112f, 115
- mediadores
 - hipersensibilidad inmediata, 112, 113t, 114
 - y reguladores químicos, 44-53, 45f, 45t
 - mecanismos antiinflamatorios, 52-53
 - mediadores derivados
 - de las células, 46-49
 - de las proteínas plasmáticas, 50-52
- mononuclear, 324
 - morfología, 324c, 324f
- purulenta. Véase Inflamación, supurativa
- y reparación tisular, visión general, 29-30, 30f
 - resumen, 31c
- serosa, 43, 43f

- supurativa, 43, 44f
 - morfología, 323-325, 323c-324c
 - Inflamación/infección placentaria, 701
 - Inflamasoma, 32-33, 32f
 - pirina, 156
 - Inhalación pasiva de humo. *Véase* Humo de tabaco, ambiental
 - Inhibición por contacto, 187-188
 - Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), 80, 85f
 - Inmunidad
 - adaptativa, 99-100
 - resumen, 109
 - humoral, 100, 108f
 - como mecanismo efector antitumoral, 206-207
 - innata
 - deficiencias genéticas, 142-143
 - resumen, 109
 - sistema inmunitario, 99-100, 100f
 - tumoral
 - antígenos, 204-206
 - introducción, 204-207
 - vigilancia y escape, 207
 - Inmunocitoquímica, 213
 - Inmunodeficiencia
 - combinada grave (SCID), 142-143
 - infecciones, 325
 - morfología, 311f, 325c, 326f
 - primaria
 - agammaglobulinemia ligada a X, 140-141
 - defectos de activación de los linfocitos, 142
 - deficiencia(s)
 - aislada de IgA, 141
 - genéticas de la inmunidad innata, 142-143
 - hipoplasia tímica, 141
 - inmunodeficiencia
 - combinada grave, 142
 - variable común, 141
 - introducción, 139-143, 140f
 - resumen, 142-143, 143c
 - síndrome de hiper-IgM, 141
 - con trombocitopenia y eccema, 142
 - secundaria, 143
 - variable común, 141, 143
 - Inmunodepresión, 207
 - Insuficiencia
 - cardíaca
 - congestiva (ICC), 365-368, 366f
 - derecha, 368
 - características clínicas, 368
 - comentario, 368
 - morfología, 368c
 - izquierda, 367
 - características clínicas, 367
 - comentario, 367
 - morfología, 367c
 - resumen, 368c
 - corticosuprarrenal
 - aguda, 757, 757f, 757t
 - crónica, 757-758, 757t
 - secundaria
 - características clínicas, 758-759
 - e insuficiencia suprarrenal, 758-759
 - morfología, 758c, 758f
 - hepática
 - características clínicas, 604-605
 - hepatopatía, 604-605
 - suprarrenal (hiposuprarrenalismo)
 - y la corteza suprarrenal, 757-759
 - insuficiencia corticosuprarrenal
 - aguda, 757
 - crónica, 757-758
 - secundaria, 758-759
 - resumen, 759c
 - Insulinoma
 - morfología, 751c, 751f
 - y tumores neuroendocrinos pancreáticos, 751
 - Interferón de tipo I, LES, 126
 - Interleucina 1 (IL-1), 48, 48f
 - Intersticio. *Véase* Túbulo e intersticio, enfermedades que afectan
 - Intervención vascular, anatomía patológica
 - endoprótesis endovasculares, 362
 - sustitución vascular, 363
 - Intestino
 - enfermedad inflamatoria intestinal, 586-592
 - obstrucción intestinal, 573-574
 - pólipos/neoplasias del colon, 592-599
 - procesos que cursan con diarrea, 576-596
 - trastornos vasculares
 - hemorroides, 576
 - intestinales, 574-576
 - isquemia intestinal, 574-576
 - resumen, 576c
 - Intoxicación por plomo, 274f-275f
 - morfología, 275c
 - Irradiación corporal total, 293, 293t
 - Isquemia
 - cerebral
 - focal, 815-816, 816f, 819
 - morfología, 812f, 816c-817c
 - global, 814-815
 - morfología, 812f, 815c, 815f
 - enfermedad cerebrovascular, isquemia cerebral
 - focal, 815-816
 - global, 814-815
- ## K
- Kaposi, sarcoma (SK)
 - características clínicas, 360-361
 - comentario, 359-361
 - morfología, 360c, 361f
 - patogenia, 360c
 - VIH, 152
- Kawasaki, enfermedad
 - características clínicas, 352
 - morfología, 352c
 - vasculitis no infecciosa, 352
- Klebsiella pneumoniae*, 489
- Klinefelter, síndrome, 239-241
- Korsakoff, psicosis, 293
- Krukenberg, tumor, 698c
- Kwashiorkor, 294-295, 295f

L

- Laceración, esofágica, 559-560
- Lactante pequeño para la edad gestacional (PEG), 249-250
- Laminina, 64
- Legionella pneumophila*, 490
- Leiomioma
 - lesiones
 - proliferativas endometriales/miometriales, 693-694
 - uterinas, 693-694, 795
 - morfología, 693c, 694f
 - resumen, 694c
- Leiomiোসарcoma
 - lesiones proliferativas de endometrio/miometrio, 694
 - morfología, 694c
 - resumen, 694c
 - tumores musculares lisos, 795
- Leptina, obesidad, 304

Lesch-Nyhan, síndrome, 787c-788c

Lesión(es)

adquirida preneoplásica, 173

por agentes

físicos

lesiones

eléctricas, 289

térmicas, 288-289

radiación ionizante, 289-293

traumatismos mecánicos, 287

tóxicos no terapéuticos

abuso de drogas, 284-287

bacterianas, mecanismos

adherencia a las células huésped, 320

toxinas bacterianas, 321, 321f

virulencia bacteriana, 320

intracelulares, 320-321

en capas de cebolla, 130

de la cavidad oral

carcinoma epidermoide, 554

lesiones fibrosas proliferativas, 552-553

leucoplasia y eritroplasia, 553

resumen, 554

cerebral, perinatal, 822-824, 824f

resumen, 824c

eléctrica, 289

del endometrio

hiperplasia endometrial, 691-692

leiomioma, 693-694

leiomiosarcoma, 694

pólipos endometriales, 693

endotelial, 81f, 83f, 86

epitelial, benigna y premaligna

queratosis

actínica, 862-863

seborreica, 862

resumen, 863c

como tumores de la piel, 862-863

escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), 686, 686f

por fármacos terapéuticos

reacciones adversas farmacológicas, 282-284

fibrosa proliferativa

de la cavidad oral, 552-554, 553f

glomerular

glomerulonefritis

causada por inmunocomplejos

circulantes, 519-520

in situ, 520-521

mediada por anticuerpos frente a la membrana basal

glomerular, 521

mecanismos, 519-523, 521f

mediadores de la lesión inmunitaria, 521-523, 522f

otros mecanismos de lesión glomerular, 522

resumen, 523c

hipóxica, 17

inflamatoria oral

candidiasis oral, 552

infecciones por virus del herpes simple, 552

resumen, 552c

úlceras aftosas, 552

por isquemia-reperfusión, 17

isquémica, 17

de mecanismo inmunitario

reacciones de hipersensibilidad, 109-120

del nervio periférico

patrones, 797-798, 798f

trastornos asociados, 799t

formas tóxicas, hereditarias y asociadas a vasculitis, 799-800

neuropatía periférica diabética, 799

polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 799

resumen, 800c

síndrome de Guillain-Barré, 798-799

obstructiva, coartación de aorta, 373-374

parenquimatosa, traumática, 820-821

morfología, 820c, 820f

de pene, 657

pleural

derrame pleural y pleuritis, 511

mesotelioma maligno, 512

neumotórax, hemotórax, quilotórax, 511-512

pulmones, 511-512

de los podocitos, 522f, 523, 528

química (tóxica), 17-18

renal, aguda, 518

reversible, 8

morfología, 6f, 8c-9c, 9f

térmicas

hipertermia, 289

hipotermia, 289

quemaduras térmicas, 288

de testículo, 659

tisular

inducida por leucocitos, 39-40, 41t

mecanismos del LES, 127-131

morfología, 8-11

resumen, 11c

tubular aguda (LTA)

curso clínico, 538

enfermedades que afectan a los túbulos/intersticio, 536-538

morfología, 538c

patogenia, 537c, 537f

resumen, 538c

vascular, traumática

hematoma

epidural, 821

subdural, 821-822

sistema nervioso central, 821-822, 821f

de la vía respiratoria alta

carcinoma nasofaríngeo, 513

infecciones agudas, 512-513

tumores laríngeos, 513-514

vírica, mecanismo, 319-320, 319f

Leucemia

aguda

linfoblástica (LAL)

características

clínicas, 431

genéticas, 433

inmunofenotípica, 433

hallazgos de laboratorio, 431-433

morfología, 431c-433c, 433f

neoplasias linfoides, 430-433

patogenia, 431c

pronóstico, 433

mieloide (LAM), 431, 431c-433c. Véase también Leucemia

aguda linfoblástica (LAL)

clasificación, 444-445, 445t

inmunofenotipo, 433f, 445

morfología, 433f, 444c, 445f

como neoplasias mieloides, 444-445

patogenia, 444c

pronóstico, 445

resumen, 448-449

linfática crónica (LLC)

características

clínicas, 434

inmunofenotípicas y genéticas, 434

- morfología, 434c, 434f
 - neoplasia linfoide, 433-434
 - patogenia, 433c-434c
 - resumen, 443
- de linfocitos T, del adulto, 443
- mieloide
 - crónica (LMC)
 - características clínicas, 447
 - morfología, 446c
 - mutaciones en genes de las proteínas de revestimiento, 216
 - patogenia, 446c, 446f
 - como síndrome mieloproliferativo, 446
 - trisomía, 21, 237
- Leucocito
 - activación
 - destrucción/degradación de los microbios fagocitados, 38-39
 - fagocitosis, 37-39
 - introducción, 37-39, 38f
 - resumen, 40c
 - secreción de sustancia microbiana, 39
 - trampas extracelulares de los neutrófilos, 39
 - enzimas lisosómicas, 49
 - función, defectos, 40-41, 41t
 - reclutamiento
 - adhesión, 35-36
 - introducción, 34-39
 - marginación y rodamiento, 35-37, 36t
 - quimiotaxia, 36-37
 - resumen, 37c
 - transmigración, 36
- Leucocitosis, 57-58
 - reactiva
 - características clínicas, 427
 - mononucleosis infecciosa, 426-427
 - morfología, 427c
 - patogenia, 426c-427c
 - trastornos de los leucocitos, 426-427, 426t
- Leucodistrofia
 - características clínicas, 835
 - enfermedades de la mielina, 834, 834t
 - morfología, 834c
- Leucoencefalopatía, 319
 - multifocal progresiva (LMP), 828-829
 - morfología, 829c, 829f
- Leucopenia
 - características clínicas, 450c-451c
 - morfología, 426c
 - patogenia, 425c-426c
 - trastornos de los leucocitos, 425-426
- Leucoplasia, 553-554, 553f
 - morfología, 554c
- Leucotrienos, 46-47, 47f
- Levadura oportunista
 - características clínicas, 504
 - como infecciones fúngicas, 504
 - morfología, 504c
- Li-Fraumeni, síndrome, 187
- Libman-Sacks, endocarditis, 394f, 395. Véase también Endocarditis verrugosa
- Ligamentos del carpo de la muñeca, 158
- Linfadenitis, 497c
 - aguda inespecífica, 428
 - morfología, 428c
 - crónica inespecífica, 428
 - morfología, 428c
 - reactiva
 - enfermedad por arañazo de gato, 428
 - trastornos de los leucocitos, 427-428
- Linfangioma, 258, 359
- Linfangitis, 356-357
- Linfocito(s)
 - autorreactivo, 21
 - células inflamatorias crónicas, 55, 55f
 - citolítico natural (NK), 105, 125-131
 - como mecanismos efectores antitumorales, 206
 - defectos en la activación, 142
 - resumen, 104
 - sistema inmunitario, 100-104
 - células citolíticas naturales, 104
 - linfocitos B, 103-104
 - linfocitos T, 101-102
 - moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, 102-103
- Linfocito(s) B, 101f, 105, 124
 - activación, 108-109
 - esclerosis sistémica, 127t, 133
 - progresión de la infección por VIH, 149
- Linfocito(s) T
 - CD4+
 - ciclo vital de VIH, 147, 147t, 149
 - función efectora de los linfocitos T, 107-109
 - reacciones inflamatorias, 106f, 118-119, 120c
 - citotóxico (LTC)
 - apoptosis, 22
 - como mecanismos efectores antitumorales, 206
 - esclerosis sistémica, 133
 - funciones efectoras, 107-108, 107f
 - inmunidad celular, 105-108
 - resumen, 104
 - sistema inmunitario, 101-102, 101f
 - VIH, 146
- Linfoedema, 356-357
- Linfogranuloma venéreo (LGV)
 - enfermedad de transmisión sexual, 676
 - morfología, 676c
 - resumen, 677c
- Linfoma
 - de células T periférico, 443
 - difuso de células grandes B
 - características
 - clínicas, 436
 - inmunofenotípicas, 436
 - morfología, 436c, 436f
 - como neoplasias linfoides, 436
 - patogenia, 436c
 - resumen, 443
 - subtipos, 436
 - folicular
 - características
 - clínicas, 435
 - inmunofenotípicas, 435
 - morfología, 435c, 435f
 - como neoplasia linfoide, 434-435
 - patogenia, 434c
 - resumen, 443
 - gástricos, 571, 573
 - linfoblástico, 430-433
 - linfocítico de células pequeñas (LLP), 433-434
 - resumen, 443
 - linfoplasmocítico, 439-440
 - del manto
 - características
 - clínicas, 435
 - inmunofenotípicas y genéticas, 435
 - morfología, 435c
 - como neoplasia linfoide, 435
 - resumen, 443

Linfoma (*cont.*)

- no hodgkiniano de células B, 152
- nomenclatura de la neoplasia, 163
- primarios del sistema nervioso central, 845
 - morfología, 845c
- como zona marginal extraganglionar, 442

Linfoma T, adulto, 443

Lipofusina, 24, 25f

Lipoma, 405, 792

Liposarcoma, 792

- morfología, 792c, 793f

Lipoxina, 46-47

Liquen

- escleroso, 682, 682f
 - resumen, 682
- plano
 - características clínicas, 856
 - dermatosis inflamatoria crónica, 855-856
 - morfología, 855c-856c, 855f
- simple crónico
 - características clínicas, 856
 - dermatosis inflamatoria crónica, 856
 - morfología, 856c, 856f
 - resumen, 682
 - trastornos epiteliales, 682, 682f

Loeffler, endomiocarditis, 401

Lordosis lumbar, 300

Lupus eritematoso sistémico (LES)

- autoanticuerpos, 127
- como enfermedad autoinmunitaria, 125-131, 125t
- manifestaciones clínicas, 127t, 131
- mecanismos de la lesión tisular, 127-131
- morfología, 125t, 128c-130c, 129f
- patogenia, 125c-127c, 126f
- resumen, 131c

Lyme, artritis, 789-790

Lynch, síndrome. *Véase* Síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHP)

Lyon, hipótesis, 239

M

Macrófagos

- células inflamatorias crónicas, 54-55, 54f
- infección por VIH, 148-149
- como mecanismos efectores antitumorales, 206

Macroglia, 158

Macrorquidia, 241

Maduración espontánea, 258-259

Malacoplaquia, 668

Malformación(es)

- congénita(s)
 - enfermedades pediátricas, 245-248, 245t, 246f
 - etiología, 247-248, 247t
 - patogenia, 248c-249c
 - resumen, 249c
 - del sistema nervioso central, 822-824
 - alteraciones
 - de la fosa posterior, 823
 - medulares, 823
 - defectos del tubo neural, 822-823
 - malformaciones del prosencéfalo, 823
 - resumen, 824c
 - vasos, 330
 - del prosencéfalo, 823
 - vascular, 818
 - morfología, 818c-819c, 819f
- Mallory-Denk, cuerpos, 621, 622f
- Malnutrición, 293-294
 - alcoholismo crónico, 281-282

Mama

femenina

- cambios fibroquísticos, 705-706
- carcinoma de mama, 706
 - no proliferativos, 705
 - proliferativos, 705-706
 - resumen, 707c
- introducción, 704-714, 704f
- procesos inflamatorios, 707
 - morfología, 707c
- tumores, 707-713
- masculina, lesión
 - carcinoma, 714
 - ginecomastia, 714
 - en el hombre, 714

Marasmo, 294, 295f

Marcador tumoral, 211

Marfan, síndrome

- aneurismas/disecciones, 344c-345c, 345f
- morfología, 221c
- mutaciones en los genes codificadores, 220-221
- resumen, 221c-222c

Marginación, 35-37, 36t

Marihuana, 286-287

Mastocito, 55-56

Matriz extracelular (MEC)

- componentes, 63-64
- factores de crecimiento implicados, 68
- funciones, 58f, 64-65
- invasión, 192-194, 193f
- papel en la reparación tisular, 63-65, 65f
- resumen, 64c

Mecanismo efector antitumoral

- células citolíticas naturales, 206
- linfocitos T citotóxicos, 206
- macrófagos, 206
- mecanismos humores, 206-207

Mediador(es)

- derivado de las proteínas plasmáticas
 - resumen, 52c
- sistema
 - de la coagulación y las cininas, 51-52
 - del complemento, 50-51, 50f
- inflamatorio, 81f, 83f, 95
- de origen celular
 - aminas vasoactivas, 46-49
 - citocinas, 48-49
 - enzimas lisosómicas de los leucocitos, 49
 - especies reactivas del oxígeno, 49
 - factor activador de las plaquetas, 47-48
 - mediadores/reguladores químicos de la inflamación, 46-49
 - metabolitos del ácido araquidónico, 46-47, 46t, 47f
 - neuropéptidos, 49
 - óxido nítrico, 49
 - resumen, 50c
 - químico, inflamación, 44-53, 45f, 45t

Medioambiente

- cáncer, 170f, 171t
- enfermedad, 269
- LES, 126

Médula suprarrenal

- y sistema endocrino, 760-761
- tumores, 760-761

Meduloblastoma, 845

- morfología, 845c, 845f

Megacolon agangliónico, congénito, 574c

Melanina, 24

Melanoma

- características clínicas, 868-869

- morfología, 868c, 868f-869f
 - patogenia, 867c, 868f-869f
 - como proliferaciones melanocíticas de la piel, 867-869
- Memoria inmunológica, 109
- Meningioma, 846
 - anaplásico, 846c
 - atípico, 846c
 - morfología, 846c, 846f
- Meningitis
 - aguda piógena, 825
 - aséptica, 825
 - bacteriana. *Véase* Meningitis piógena, aguda
 - crónica, 826
 - infecciones por espiroquetas, 826
 - meningitis tuberculosa, 826
 - infecciones del sistema nervioso, 825-826
 - piógena, aguda, 825
 - morfología, 825c, 825f
 - tuberculosa, 826
 - morfología, 826c
 - vírica. *Véase* Meningitis aséptica
- Mercurio, 275-276
- Mesotelioma, maligno
 - como lesión pleural, 512
 - morfología, 512c, 512f
- Metabolismo
 - del colesterol, normal, 222-223, 222f
 - energético, reprogramación, 195-196
- Metabolito
 - del ácido araquidónico (AA), 46-47, 46t, 47f, 50
 - tóxico, 271, 271f-272f
- Metales, como contaminantes medioambientales
 - arsénico, 275-276
 - cadmio, 276
 - mercurio, 275
 - plomo, 274-275
 - resumen, 276c
- Metaplasia
 - adaptación celular al estrés, 5, 5f
 - resumen, 5c
- Metástasis
 - características de las neoplasias, 168-169, 168f
 - genética molecular, 195
- Metilación de la región promotora, 261-262
- Método morfológico de diagnóstico del cáncer
 - aspiración con aguja fina, 210
 - citología vaginal, 210
 - citometría de flujo, 210
 - inmunocitoquímica, 210
- Miastenia grave, 800-801
- Micoplasma, 313
- Micosis fungoides, 443
- Microangiopatía diabética, 744-746
- Microangiopatía trombótica
 - curso clínico, 541
 - morfología, 541c
 - patogenia, 453c-454c, 540c-541c
 - PTT, 540c-541c
 - púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), 453-454
 - resumen, 541
 - como enfermedad vascular renal, 540-541
- Microangiopatía, 744
- MicroARN (mi-ARN), 175, 176f, 177
- Microbio
 - asociado a las células, 105-108
 - extracelular, 108-109
 - fagocitado
 - destrucción y degradación, 14f, 38-39, 39f
 - resumen, 319c
 - transmisión/disenminación
 - dentro del cuerpo, 317-318, 317f
 - salida del cuerpo, 318
 - vías de entrada, 315-317
- Microorganismo
 - enfermedad causada, 319-322, 322c
 - mecanismo de las lesiones
 - bacterianas, 320-321
 - víricas, 319-320
 - respuesta inmunitaria del huésped, 321-322
- Mielina
 - enfermedades primarias, 832-835
 - esclerosis múltiple, 832-834
 - leucodistrofias, 834, 834t
 - otras enfermedades desmielinizantes adquiridas, 834
 - resumen, 835c
- Mielinólisis pontina central, 834
- Mielofibrosis primaria
 - curso clínico, 448
 - morfología, 448c, 448f
 - patogenia, 448c
 - como síndrome mieloproliferativo crónico, 448
- Mieloma múltiple
 - características clínicas, 439-440
 - gammapatía monoclonal de significado incierto, 438
 - linfoma linfoplasmocítico, 438
 - morfología, 438c-439c, 439f
 - como neoplasia linfoide, 437-440
 - patogenia, 438c
 - plasmocitoma solitario, 437
 - resumen, 443
- Mikulicz, síndrome, 479c-480c
- Minamata, enfermedad, 275
- Miocardiopatía
 - aritmógena del ventrículo derecho (MAVD)
 - miocardiopatía dilatada, 399, 399f
 - cardiopatía, 396-403, 397f, 397t
 - dilatada (MCD), 397-400
 - características clínicas, 398-399
 - miocardiopatía, 397-400
 - aritmógena del ventrículo derecho, 399
 - morfología, 398c, 399f
 - patogenia, 397c-398c, 398f
 - hipertrófica (MCH), 400-401
 - características clínicas, 400-401
 - miocardiopatía, 400-401
 - morfología, 400c, 400f
 - patogenia, 400c
 - miocarditis, 401-403
 - restrictiva, 401
 - morfología, 401c
 - resumen, 403c
- Miocarditis
 - características clínicas, 403
 - de células gigantes, 402c
 - por hipersensibilidad, 401c-402c
 - miocardiopatía, 401-403
 - morfología, 402c, 402f
 - patogenia, 401c-402c
- Miopatía
 - de los canales iónicos, 805
 - por etanol, 806
 - por fármacos, 806
 - inflamatoria
 - dermatomiositis, 805
 - miositis por cuerpos de inclusión, 805
 - polimiositis, 805
 - metabólica, 805
 - mitocondrial, 805

- Miopatía (*cont.*)
 tirotóxica, 806
 tóxica, 806
- Miositis
 cuerpos de inclusión, 805, 806f
 osificante, 793
- Mixedema, 743
- Mixomas
 características clínicas, 405
 morfología, 404c
 neoplasias primarias, 404, 404f
- Mola
 hidatidiforme
 como enfermedad trofoblástica gestacional, 701-702, 702t
 morfología, 702c, 702f
 resumen, 703c
 invasiva, 702
 resumen, 703c
- Molécula del complejo principal de histocompatibilidad (CPH),
 102f, 123-125
 rechazo del aloinjerto, 135-136, 136f
- Mönckeberg, esclerosis de la media, 335
- Monocito, infección por VIH, 148-149
- Mononeuropatía, 798
- Mononucleosis
 por citomegalovirus, 501
 infecciosa, 426-427, 427f
 características clínicas, 427
- Monóxido de carbono (CO), 272-273
 morfología de la intoxicación, 273c
- Moraxella catarrhalis*, 489
- Mosaicismo, 235
- Mucopolisacaridosis (MPS), 232
- Mucormicosis, 829
- Muerte
 celular. *Véase también* Apoptosis
 escape, 189-190, 189f
 autofagia, 190
 resumen, 190c
 introducción, 6
 súbita cardíaca (MSC), 386, 386f
- Muguet. *Véase* Candidiasis oral
- Muñeca, ligamentos del carpo, 158
- Músculo esquelético
 patrones de lesión, 801-802, 803f
 resumen, 806c
 trastornos
 adquiridos, 805-806
 miopatías
 inflamatorias, 805
 tóxicas, 806
 hereditarios, 802-805
 canalopatías, miopatías metabólicas
 y mitocondriales, 805
 distrofias musculares autosómicas y ligadas a X,
 804-805
 distrofinopatías, 802-804
- Mutación, 216
 de sentido erróneo, 216
- N
- Necrosis
 centrolobulillar
 morfología, 633c, 633f
 trastornos circulatorios hepáticos, 633
 ejemplos de correlación clínico-patológica, 16-18
 fibrinoide, 11, 11f
 lesiones por inmunocomplejos, 117c, 120f
 gangrenosa, 10
 grasa, 707
 morfología, 707c
 hepática centrolobulillar, 284
 isquémica. *Véase* Infarto
 por coagulación, 92c-93c
 por licuefacción, 10, 10f
 morfología, 6f, 9c
 de las lesiones celulares y tisulares, 9
 patrones, 9-11
 morfología, 10c-11c, 10f-11f
 tisular. *Véase también* Necrosis
 morfología, 9c
 patrones, 9-11
 respuesta inflamatoria a las infecciones, 324
 morfología, 324c
 resumen, 11
- Nefritis
 hereditaria
 curso clínico, 531
 morfología, 531c
 patogenia, 531c
 resumen, 531c
 síndrome nefrítico, 530-531
 intersticial, inducida por fármacos
 curso clínico, 536
 morfología, 536c, 536f
 nefritis tubulointersticial, 536-537
 patogenia, 536c
 resumen, 536c
- lúpica
 difusa
 enfermedad glomerular, 128-130
 mesangial, mínima
 glomerulopatía lúpica de clase I, 128-130
 proliferativa mesangial, 128-130
 membranosa lúpica
 como glomerulopatía lúpica de clase V, 128-130
 tubulointersticial (NTI)
 enfermedades que afectan a los túbulos/intersticio,
 533-537
 nefritis intersticial inducida por fármacos, 536-537
 pielonefritis
 aguda, 533-535
 crónica y nefropatía por reflujo, 535
 resumen, 536c
- Nefroesclerosis, 333c-334c
- Nefrolitiasis, 518
- Nefropatía, 517-518
 crónica
 curso clínico, 541-542
 morfología, 541c, 541f
 riñón, 541-542
 diabética, 744, 746-747, 746f
 gotosa, 786c-787c
- IgA
 curso clínico, 531
 morfología, 530c, 531f
 patogenia, 530c
 resumen, 531
 síndrome nefrítico, 530
- membranosa
 curso clínico, 526
 morfología, 522f, 526c, 527f
 patogenia, 526c
 resumen, 529
 síndrome nefrótico, 525-526
 poliquística, autosómica recesiva
 curso clínico, 544
 enfermedades quísticas, 544

- morfología, 543c
 - resumen, 544
 - por reflujo, 535
- Nefrosis de mieloma, 438c-439c
- Neoplasia(s). *Véanse también* Tumor, benigno; Tumor, maligno
 - aspectos clínicos, 207-213
 - diagnóstico de laboratorio, 210-213
 - efectos del tumor sobre el huésped, 207-208
 - gradación/estadificación, 207-208
 - resumen, 209c-210c
 - benigna
 - diferenciación y anaplasia, 164
 - invasión local, 167f-168f
 - metástasis, 168-169
 - nomenclatura, 162
 - resumen, 169c, 169f
 - velocidad de crecimiento, 166-167
 - cáncer
 - base molecular del cáncer, 173
 - etiología, 198-204
 - inmunidad tumoral, 204-207
 - lesiones genéticas, 173-176
 - proceso de la carcinogénesis, 177
 - características, 164-169, 169f
 - diferenciación/anaplasia, 164-166
 - invasión local, 167-168
 - metástasis, 168-169
 - resumen, 169c
 - velocidad de crecimiento, 166-167
 - cervical
 - carcinoma infiltrante, 687-688
 - morfología, 687c, 687f-688f
 - patogénesis, 685c-686c, 686f
 - patología cervical, 685-689, 685f
 - resumen, 688c-689c
 - colitis, 591-592
 - comentario, 161-162
 - corticosuprarrenal
 - y corteza suprarrenal, 759
 - morfología, 759c-760c
 - embrionaria, 844-845
 - meduloblastoma, 845
 - tumores neuroectodérmicos, 844-845
 - endocrina múltiple (MEN)
 - tipo 1, 761-762
 - tipo 2, síndrome MEN, 762
 - tipo, 2A, 762
 - tipo, 2C, 762
 - epidemiología, 169-172
 - de las glándulas salivales, 555-557, 556t
 - adenoma pleomorfo, 556
 - carcinoma mucoepidermoide, 557
 - histiocíticas, 449
 - intraepitelial cervical (CIN), 686, 686t, 687c
 - linfoide
 - inestabilidad regulada del genoma, 197
 - leucemia linfática
 - aguda/linfoma linfoblástico, 430-433
 - crónica/linfoma linfocítico, 433-434
 - leucemia/linfoma T del adulto, 443
 - linfoma
 - de Burkitt, 436-437
 - difuso de células grandes B, 436
 - folicular, 434-435
 - de Hodgkin, 440-442
 - del manto, 435
 - mieloma múltiple y tumores de células plasmáticas relacionados, 437-440
 - otras neoplasias linfoides, 442-443
 - como proliferaciones neoplásicas de leucocitos, 429-448, 430f, 431t-432t
 - resumen, 443c-444c
 - maligna
 - diferenciación y anaplasia, 164-165, 165f
 - invasión local, 167-168, 167f-168f
 - metástasis, 168-169
 - nomenclatura, 162-163
 - resumen, 169c, 169f
 - velocidad de crecimiento, 166
 - metastásica
 - neoplasias primarias, 404-405
 - tumores cardíacos, 404-405
 - mieloide
 - leucemia aguda mieloide, 444-445
 - como proliferaciones neoplásicas de leucocitos, 444-448
 - resumen, 448c-449c
 - síndrome
 - mielodisplásico, 445-446
 - mieloproliferativos crónicos, 446-448
 - mucinosas
 - papilar intraductal (NMPI), 652f
 - quística, 652, 652f
 - nomenclatura, 162-163, 164t
 - pancreáticas
 - carcinoma de páncreas, 652-654
 - neoplasias quísticas, 651-652
 - cistadenomas serosos, 651
 - mucinosas
 - intraductales papilares, 652
 - quísticas, 652
 - resumen, 654c
 - de pene, 657-658, 658f
 - resumen, 658c
 - testicular, 659-663, 660t
 - características clínicas, 662-663
 - morfología, 660c-662c, 660f-662f
 - resumen, 663c
 - Neovascularización, 251
 - Neumoconiosis
 - asbestosis, 477
 - como enfermedad fibrosante, 474-478, 474t
 - de los mineros del carbón (NMC)
 - características clínicas, 475
 - morfología, 475c
 - como neumoconiosis, 474t, 475f
 - resumen, 478
 - patogénesis, 474c-475c
 - polvo mineral, 277
 - resumen, 478c
 - silicosis, 476
 - Neumonía
 - adquirida en la comunidad
 - aguda
 - causada por otros patógenos importantes, 488-490
 - infección(es)
 - pulmonar, 486-490
 - por *Streptococcus pneumoniae*, 487-488
 - morfología, 488c, 489f
 - atípica
 - características clínicas, 490-491
 - infección(es)
 - por gripe, 491
 - pulmonares, 490-491
 - por virus de la gripe de tipo A/H1N1, 491
 - morfología, 490c, 491f
 - resumen, 491c
 - por aspiración, 488t, 492

Neumonía (*cont.*)

causada por otros patógenos

Haemophilus influenzae, 489*Klebsiella pneumoniae*, 489*Legionella pneumophila*, 490*Moraxella catarrhalis*, 489*Pseudomonas aeruginosa*, 490*Staphylococcus aureus*, 489

crónica

enfermedad por micobacterias no

tuberculosas, 499

como infección pulmonar, 492-499

tuberculosis, 493-498

hospitalaria, 491-492

en inmunodeprimidos

infección(es)

por citomegalovirus, 500-501

pulmonar, 500-502

por *Pneumocystis*, 501-502

intersticial

descamativa (NID), 481

no específica (NINE), 473

organizativa criptógena, 473-474, 474f

por *Pneumocystis*

en inmunodeprimidos, 501-502

morfología, 502c, 502f

por VIH, 151, 151t, 313

Neumonitis por hipersensibilidad

características clínicas, 481

como enfermedad granulomatosa, 480-481, 480t

morfología, 481c, 481f

Neumopatía(s)

inducidas por fármacos y radiación, 478

intersticial, crónica

enfermedades

fibrosantes, 472-478

granulomatosas, 478-481

intersticiales vinculadas al tabaco, 481

eosinofilia pulmonar, 481

tipos restrictivo e infiltrativo, 460f, 472-481, 472t

obstructiva(s)

asma, 468-470

bronquiectasias, 470-472

bronquitis crónica, 467

comentario, 463-472, 463t, 464f

enfisema, 463-466

frente a restrictivas, 462-463

de origen vascular

embolia, hemorragia e infarto pulmonar, 482-483

hipertensión pulmonar, 484

síndrome de hemorragia alveolar difusa, 485

Neumotórax, 511

Neuroblástico, 258-259

Neuroblastoma

comentario, 258-260

curso clínico y pronóstico, 259-260, 260t

de la médula suprarrenal, 761

morfología, 259c, 259f

resumen, 260c

Neuroborreliosis, 826

Neurocitoma central, 844

Neurofibroma

difuso, 808, 808c

localizado cutáneo, 808

morfología, 808c

plexiforme, 808, 808c

de la vaina de los nervios periféricos, 808

Neurofibromatosis

tipo 1, 808

familiar, 179-180

tipo 2 (NF2), 806-807

Neurohipófisis. Véase Hipófisis, síndrome de la hipófisis posterior

Neuroma traumático, 798f, 808

Neuromielitis óptica (NMO), 834

Neuropatía

axonal, 797, 800

desmielinizante, 797, 798f

diabética, 747-748

periférica

diabética, 799-800

formas tóxicas, hereditarias y asociadas a vasculitis, 799, 800f

resumen, 800c

Neuropéptidos, 49

Neurosífilis, 826

Neutropenia, 425-426

Nevo(s)

displásico

características clínicas, 866-867

morfología, 866c, 867f

como proliferaciones melanocíticas cutáneas, 865-867, 869

melanocíticos

características clínicas, 865

morfología, 865c, 866f

patogenia, 865, 865c, 866f

como proliferaciones melanocíticas de la piel, 865, 869

Nevus flammeus, 357

NextGen, secuenciación, 265-266, 267f

NF2, 187-188

Niemann-Pick, enfermedad

tipo A y B, 230-231, 230f

tipo C (NPC), 231

Nódulos hepáticos. Véase Tumore(s)

Nomenclatura

de las neoplasias, 162-163

tumores

benignos, 162

malignos, 162-163

Norovirus, 585

O

Obesidad

consecuencias clínicas, 305

enfermedades nutricionales, 302-305

hormonas intestinales, 305

leptina, 304

resumen, 305ca

tejido adiposo, 304-305

Obstrucción

al flujo

de salida por la vena hepática

síndrome de obstrucción sinusoidal, 634

trombosis de la vena hepática, 634

urinario

cálculos renales, 544-545

hidronefrosis, 545-546

intestinal

enfermedad de Hirschsprung, 573-574

hernia abdominal, 574

resumen, 574c

linfática, 77

de la unión pieloureteral (UPU), 668

Obstrucción/trombosis de la vena porta, 632-634

Oclusión de la arteria coronaria, 377

- Oligodendroglioma, 843-844
 morfología, 844c, 844f
- Oncocitoma, 546
- Oncogenes, 173, 182
 mutados, 204-205
- Oncología, 162
- Opsonización, 114-115, 115f, 117
- Organización vascular, 328-329, 328f
- Organoclorados, 276-277
- Osler-Weber-Rendu, enfermedad. *Véase* Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- Osteítis deformante. *Véase* Paget, enfermedad
- Osteoblastoma, 776
 morfología, 776c
- Osteocondroma
 características clínicas, 778
 morfología, 778c
 resumen, 781
 como tumores formadores de cartilago, 777-778, 777f
- Osteogenia imperfecta (OI), 767-768
- Osteoma, 775-776
 osteoide
 morfología, 776c, 776f
 resumen, 781
 como tumor formador de hueso, 776
- Osteomalacia
 enfermedad ósea adquirida, 771
 morfología, 300c-301c
 vitamina D, 298-300
- Osteomielitis
 enfermedades óseas adquiridas, 773-774
 piógena, 773-774
 características clínicas, 774
 enfermedad ósea adquirida, 773-774
 morfología, 774c, 774f
 tuberculosa, 774
- Osteopetrosis, 767-768
- Osteoporosis
 curso clínico, 770
 enfermedad ósea adquirida, 768-770, 769t, 772
 estrógenos exógenos, 282-283
 morfología, 768c-769c, 769f
 patogenia, 766f, 769c-770c, 769f
 vitamina D, 299-300
- Osteosarcoma
 características clínicas, 777
 morfología, 776c-777c, 776f
 patogenia, 777c
 resumen, 782
 tumores óseos, 776-777
- Ovario
 enfermedad del ovario poliquístico, 695-696
 otros tumores, 698-700, 699t
 quistes foliculares y luteínicos, 695
 tumores, 696-698
- Oxidasa de los fagocitos, 143
- Óxido nítrico (NO), 49-50
- Ozono, 272, 273t
- P
- Paget, enfermedad (osteítis deformante)
 curso clínico, 771
 enfermedad ósea adquirida, 770-771
 extramamaria, 683-684, 684f
 resumen, 684
 morfología, 770c, 770f
 patogenia, 771c
 de pezón, 710
 resumen, 772
- Paludismo
 anemia hemolítica, 418-419
 características clínicas, 419
 mortal por *P. falciparum*, 419
 patogenia, 419c
- Panarteritis nudosa (PAN)
 características clínicas, 352
 enfermedades autoinmunitarias, 135
 morfología, 352c, 352f
 vasculitis, 352
- Pancarditis, 391c
- Pancitopenia, 442-443
- Páncreas
 anular, 646
 dividido, 646
 ectópico, 646
 endocrino
 diabetes mellitus, 739-750
 y sistema endocrino, 739-752
 tumores neuroendocrinos pancreáticos, 751-752
 introducción, 645
 malformaciones congénitas
 agenesia, 646
 páncreas
 anular, 646
 dividido, 646
 ectópico, 646
 quistes congénitos, 646
 neoplasias pancreáticas, 651-654
 pancreatitis, 646-651
 quistes congénitos, 646
- Pancreatitis
 aguda, 646-649
 características clínicas, 649
 morfología, 647c, 647f
 patogenia, 647c-648c, 648f
 pseudoquistes pancreáticos, 648-649
 trastornos inflamatorios, 646-649, 646t
 central, idiopática del conducto, 650c
 crónica, 649-651
 características clínicas, 651
 morfología, 650c, 650f
 páncreas, 649-651
 patogenia, 650c
 esclerosante linfoplasmocítica, 650c
 hemorrágica, 647c
 y páncreas, 646-651
 resumen, 651c
- Papiloma, 162
 intraductal
 morfología, 708c
 como tumores de la mama, 708
- Paracetamol, 284, 287
- Pared vascular, respuesta a las lesiones, engrosamiento intimal, 334-335, 335f
- Parkinson, enfermedad (EP)
 características clínicas, 840
 morfología, 839c, 839f
 parkinsonismo, 839-840
 patogenia, 839c
- Parvovirus B19, 255-256, 256f
- Patogenia microbiana
 categorías de agentes infecciosos, 309-314, 310t
 principios generales, 309-314
- Patrón de desequilibrio de ligamiento, 266-267
- Pene
 lesiones inflamatorias, 657
 malformaciones, 657
 neoplasias, 657-658

- Pénfigo (vulgar y foliáceo)
 características clínicas, 859
 morfología, 859c, 859f-860f
 patogenia, 858c-859c, 859f
 trastornos bullosos, 858-859, 862
- Penfigoide ampollosa
 características clínicas, 861
 morfología, 860c, 860f
 patogenia, 860c
 trastornos ampollosos, 859-862
- Pérdida de nefronas, 523
- Perfil(es)
 de expresión, 211-212, 213f
 molecular del tumor, 211-212
 resumen, 213
 secuenciación de todo el genoma, 212-213
- Pericarditis
 aguda bacteriana, 403c
 características clínicas, 403-404
 constrictiva, 403c
 crónica, 403c
 enfermedad pericárdica, 384, 403-404
 morfología, 403c, 403f
 vírica aguda, 403c
- Permeabilidad de la membrana, defectos, 15-16, 16f
- Peutz-Jeghers, síndrome, 592-593, 594f
- Pickwick, síndrome, 305
- Piel
 dermatosis
 infecciosas, 856-857
 inflamatorias crónicas, 854-856
 introducción y terminología, 851
 morfología
 de la esclerosis sistémica, 133, 134f
 del LES, 130, 130f
 transmisión/diseñación de microbios, 316, 318-319
 trastornos bullosos, 857-861
 tumores benignos y premalignos, 862-869
- Pielonefritis, 746-747
 aguda
 curso clínico, 533f, 534-535
 morfología, 533f, 534c
 nefritis tubulointersticial, 533-535
 patogenia, 533c-534c, 533f
 resumen, 536c
 bacteriana, 438c-439c
 crónica
 curso clínico, 536
 morfología, 535c, 536f
 nefritis tubulointersticial, 535
 obstructiva, 535
 por reflujo, 535
 resumen, 536c
- Pigmento, 24, 25f
- Pirina, 155-156
- Placa aterosclerótica
 cambio agudo, 342-343, 342f-344f
 morfología de la aterosclerosis, 340c-342c, 341f
- Plaqueta
 activación, 80, 82
 adhesión, 82
 agregación, 82
 comentario, 81-82
 hemostasia normal, 79
 interacción endotelial, 81f, 82
 resumen, 82c
- Pleomorfismo, 165, 165f
- Pleotropía, 218-219
- Pleuritis, 511
- Plummer, síndrome, 728c
- Policitemia, 425, 425t
 vera
 curso clínico, 447-448
 morfología, 447c
 como síndrome mieloproliferativo crónico, 447
- Polimiositis, 805, 806f
- Polimorfismo(s)
 alteraciones genéticas, 216-217
 análisis de ligamiento, 245-246
 enzimas P-450, 272
 de un solo nucleótido (SNP), 222-223
 análisis de ligamiento, 266
 hibridación genómica basada en matrices, 264
 variaciones en la secuencia y número de copias, 216-217
 trastornos multigénicos complejos, 234
- Polineuritis múltiple, 798
- Polineuropatía, 798
 desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), 799, 800f
 sensitivomotora, distal simétrica, 799
- Poliomavirus, 828-829
- Poliovirus, 828
- Pólipo(s)
 colónico
 adenocarcinoma, 596-599
 adenomas, 593-594
 intestinos, 592-599
 pólipos
 hamartomatosos, 592-593
 hiperplásicos, 593
 inflamatorios, 592
 resumen, 600c
 síndromes familiares, 595-596
- endometrial, 693
- gástrico
 adenoma gástrico, 569
 pólipos
 de las glándulas fúndicas, 569
 inflamatorios e hiperplásicos, 569, 572
- de las glándulas fúndicas, 569
- hamartomatoso
 pólipos
 colónicos, 592-593, 593t, 600
 juveniles, 592
 síndrome de Peutz-Jeghers, 592-593
- hiperplásico
 morfología, 569c
 pólipos
 colónicos, 593, 600
 morfología, 593c, 594f
 gástricos, 569, 572
- inflamatorios
 colónicos, 592, 600
 gástricos, 569, 572
 morfología, 569c
- juvenil, 592
 morfología, 592c, 594f
- nasosinusales recidivantes, 226
- nomenclatura, 162, 163f
- Poliposis adenomatosa familiar (FAP)
 y síndromes familiares, 595-596, 596f, 600
- Poliquistosis renal autosómica dominante
 curso clínico, 543
 enfermedades quísticas, 542-544
 morfología, 542c-543c, 543f
 patogenia, 542c
 resumen, 544

- Polivascularitis microscópica, 353
 características clínicas, 353
 morfología, 353c, 353f
 Polvo de carbón, 277
 Potencial replicativo, ilimitado
 células cancerosas, 190-191, 191f
 resumen, 191c
 Potter, secuencia. *Véase* Secuencia de oligohidramnios
 Prader-Willi, síndrome, 243-245, 244f
 Preeclampsia/eclampsia
 características clínicas, 704
 enfermedades del embarazo, 703-704
 morfología, 704c
 resumen, 704c
 Prematuridad, lactante, 249-250
 Presión hidrostática, 77, 77f
 Prinzmetal, angina, 376
 Prión, 309-314
 Prolactinoma, 719-720
 Proliferación(es)
 celular, control, 59, 59f
 melanocíticas de la piel
 melanoma, 867-869
 nevo(s)
 displásico, 865-867
 melanocíticos, 865
 resumen, 869c
 reactiva
 fascitis nodular, 793, 793f
 miositis osificante, 793f
 Prostaglandinas
 fármacos antiinflamatorios, 46-47
 metabolitos del ácido araquidónico, 46-47
 Próstata
 aparato genital masculino, 663-668, 663f
 carcinoma, 665-668
 hiperplasia benigna prostática, 664-665
 prostatitis, 664
 Prostatitis
 características clínicas, 664
 enfermedad de la próstata, 664
 resumen, 664c
 Proteína(s)
 acumulación intracelular, 23
 celular, sobreexpresada, 205
 de control del ciclo celular, 182
 del complemento, 142
 lesiones, 16
 mal plegada, 156c-158c, 158. *Véase también* Amiloidosis
 acumulación, 18, 21, 21t
 del retraso mental familiar. *Véase* FMRP
 transductoras de señales
 ABL, 180
 introducción, 179-180
 proteína RAS, 179-180
 Proteoglicanos, 64
 Protozoos, 313
 Prueba
 antiglobulina humana (prueba de Coombs), 256-257
 de PSA, 211
Pseudomonas aeruginosa, 490
 Psoriasis
 características clínicas, 854-855
 dermatosis inflamatoria crónica, 854-855
 morfología, 854c, 855f
 patogenia, 854c
 Pulmón
 atelectasias, 460
 comentario, 460f, 512-514
 enfermedad pulmonar de origen vascular, 482-485
 infecciones pulmonares, 486-504
 lesión(es)
 aguda, 460-461
 pleurales, 511-512
 de la vía respiratoria alta, 512-514
 morfología
 de la esclerosis sistémica, 134
 del LES, 130
 neumopatía(s)
 intersticial crónica, 472-481
 obstructiva(s), 463-472
 frente a restrictivas, 462-463
 de shock, 97c
 tumores, 505-511
 Púrpura trombocitopénica
 inmunitaria (PTI), 452-453
 resumen, 456
 trombótica (PTT), 540c-541c
 microangiopatías trombóticas, 453-454
 resumen, 456
- ## Q
- Quemaduras térmicas
 lesión térmica, 288
 morfología, 288c-289c
 Queratoconjuntivitis seca, 131, 132c
 Queratomalacia, 297-298
 Queratoquiste odontógeno, 557-558
 Queratosis
 actínica
 características clínicas, 857
 como lesiones epiteliales cutáneas, 862-863
 morfología, 862c, 863f
 seborreica
 como lesiones epiteliales de la piel, 862-863
 morfología, 862c, 862f
 Querníctero, 256c, 256f, 257
 Quilotórax, 511-512
 Quimiocinas, 48-49
 Quimiotaxia, 36-37, 37f
 Quiste
 cambios no proliferativos, 705
 dentígero, 557
 folicular, 695
 hidatídico, 314
 luteínico, 695
 morfología, 705c, 705f
 odontógena, 557-558
 resumen, 558c
 periapical, 557-558
 simple, 542
 sinovial, 790
- ## R
- Rabdomioma, 404c
 Rabdomiosarcoma, 794-795
 morfología, 795c, 795f
 Radiación
 ionizante
 efectos sobre los sistemas orgánicos, 292-293
 fibrosis, 290-291
 irradiación corporal total, 293
 lesión(es)
 del ADN/carcinogenia, 290
 provocadas, 289-293
 morfología, 291c-292c
 resumen, 293c
 ultravioleta (UV), 126

- Radicales libres, derivados del oxígeno, 14-15, 14f
- Radón, 273
- Raquitismo
 - enfermedad ósea adquirida, 771
 - morfología, 300c-301c
 - vitamina D, 298-300, 300f
- RAS, proteína, 179-180, 179f
- Raynaud, fenómeno, 355
- RB, gen, 182-184
 - resumen, 184c-185c
- Reacción(es)
 - adversa a fármacos (RAF)
 - ácido acetilsalicílico, 284
 - anticonceptivos orales, 283-284
 - comentario, 282-284, 282f, 283t
 - estrógenos exógenos, 282-283
 - paracetamol, 284
 - resumen, 287c
 - citopática-citoproliferativa, 324
 - morfología, 311f, 324c
 - de hipersensibilidad
 - causas, 109-110
 - enfermedades
 - anticuerpos, 114-115
 - inmunocomplejos, 115-117
 - hipersensibilidad
 - inmediata, 111-114
 - mediada por linfocitos T, 117-120
 - resumen, 120c
 - tipos, 110-111, 110t
 - inmunológicas, lesión celular, 7
- Receptor(es)
 - para la adhesión, 64
 - para el factor de crecimiento
 - mecanismos de transmisión de señales, 61-62, 62t, 178-179
 - resumen, 62c
 - del linfocito T (TCR), 101, 101f
 - de tipo Toll (TLR), 32, 32f, 52
- Rechazo
 - agudo, 138
 - anticuerpos, 137-138
 - celular, agudo, 137f, 138
 - crónico, 137f, 138
 - hiperactivo, 137-138
 - hiperagudo, 137-138, 137f
 - humoral, agudo, 137f, 138
 - del injerto, 136f, 137-138
 - linfocitos T, 137
- Recién nacido, enfermedad hemolítica, 254
- Recombinación homóloga, reparación del ADN, 197
- Regeneración celular y tisular
 - capacidades proliferativas del tejido, 59-60
 - células madre, 60
 - control de la proliferación celular, 59, 59f
 - factores de crecimiento, 61-62
 - introducción, 59-65
 - papel
 - de la matriz extracelular, 63-65, 63f
 - de la regeneración en la reparación tisular, 65
 - resumen, 61c
- Regresión espontánea, 258-259
- Regulación de la presión arterial, 330-331, 331f-332f
 - resumen, 331c
- Regulador autoinmunitario (AIRE), 121
- Reparación tisular
 - ejemplos clínicos, 70-72
 - cicatrización de las heridas cutáneas, 70-72
 - fibrosis en órganos parenquimatosos, 72
 - factores que influyen sobre, 69-70, 69f
 - introducción, 29-30, 58-59, 58f
- papel
 - de la matriz extracelular, 63-65
 - resumen, 64c
 - de la regeneración, 65, 65f
- Reperusión, 381-383, 382f
- Resistencia a la insulina
 - diabetes mellitus, 742-743
 - obesidad, 742-743, 742f
 - resumen, 750
- Respuesta
 - celular al estrés y los estímulos nocivos, 1-3, 2f
 - inflamatoria
 - infección, 323-325, 323f
 - resumen, 325c-326c
 - inmunitaria
 - del huésped, 321-322
 - normal
 - antígenos microbianos, 105
 - deterioro de las respuestas, 109
 - inmunidad
 - humoral, 106-107
 - mediada por células, 105-108
 - introducción, 105-109
 - respuesta a los microbios, 105
 - resumen, 109c
- Retención
 - de agua, 77-78
 - de sodio, 77-78
- Retinoblastoma (RB)
 - características clínicas, 261
 - comentario, 260-261
 - morfología, 261c
- Retinopatía diabética, 744, 747, 747f
- Retraso
 - del crecimiento fetal, 249-250
 - mental
 - fenilketonuria, 227
 - síndrome de X frágil, 241
- Rickettsia, 311-313
- Riedel, tiroiditis, 726
- Riñón
 - amiloidosis, 156-157
 - enfermedades
 - quísticas, 542-544
 - túbulos y el intersticio, 533-538
 - vasos, 538-541
 - glomerulopatías, 518-533
 - LES, 128-130
 - manifestaciones clínicas de las nefropatías, 517-518
 - morfología de la esclerosis sistémica, 134
 - nefropatía crónica, 541-542
 - obstrucción al flujo urinario, 544-546
 - tumores, 546-549
- Rodamiento, 35-37, 36t
- Rotavirus, 585, 586c
- Rotura del miocardio, 383f, 384
- S
- Salmonelosis
 - enterocolitis infecciosa, 583-584
 - patogenia, 584c
- Sanger, secuenciación, 265, 266f
- Sarcoidosis
 - características clínicas, 480
 - como enfermedad granulomatosa, 478-480
 - epidemiología, 478-479
 - etiología y patogenia, 479c

- morfología, 479c-480c, 479f
 - resumen, 480c
 - Sarcoma, 162
 - botrioideo, 685
 - fibroblástico pleomorfo, 794, 794f
 - indiferenciado pleomorfo, 794
 - sinovial
 - enfermedad de tejidos blandos, 795-796
 - morfología, 795c-796c, 795f
 - Schwannoma de la vaina del nervio periférico, 806-808
 - morfología, 807c, 807f
 - SDR. *Véase* Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)
 - Secuencia, 216-217
 - oligohidramnios, 246-247, 247f
 - Secuenciación, genoma completo, 212-213, 212f-213f
 - Seminoma, 163
 - espermatoocítico, 660c-662c
 - Señal
 - de crecimiento, autosuficiencia, 178-182. *Véase también*
 - Regeneración celular y tisular
 - alteraciones en las proteínas de control del ciclo celular, 182
 - ciclinas/cinasas dependientes de ciclinas, 180-182
 - factores
 - de crecimiento, 178
 - de transcripción nucleares, 180
 - proteínas transductoras de señales distales, 179-180
 - receptores de los factores de crecimiento/tirosina cinasas no receptoras, 178-179
 - resumen, 182c
 - inhibidora del crecimiento
 - gen *RB*, 182-184, 184c-185c
 - introducción, 182-188
 - resumen, 184c
- Seudogota, 789-790
- Seudoquiste pancreático
 - morfología, 649c, 649f
 - pancreatitis aguda, 649
- Sézary, síndrome, 443
- Sheehan, necrosis hipofisaria tras el parto, 452c
- Shigelosis
 - características clínicas, 584c
 - enterocolitis infecciosa, 583
 - morfología, 583c
 - patogenia, 583c
- Shock
 - cardiogénico, 94
 - curso clínico, 97
 - estadios, 96-97
 - hipovolémico, 94
 - introducción, 94-97, 94t
 - morfología, 97c
 - patogenia, 94-96
 - resumen, 97c
 - séptico, 94, 95f
- Sialoadenitis, 555, 556f, 557
- Sida. *Véase* Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
- Sífilis
 - aparato genital masculino, 671-674
 - congénita, 673-674
 - morfología, 672c
 - primaria, 672, 673f
 - pruebas serológicas, 674
 - resumen, 674c
 - secundaria, 672-673
 - terciaria, 673
- Silicosis
 - características clínicas, 476
 - morfología, 476c, 476f
- como neumoconiosis, 476
 - resumen, 478
- Síndrome(s)
 - adrenogenital
 - características clínicas, 756-757
 - e hiperfunción corticosuprarrenal, 756-757
 - morfología, 756c
 - resumen, 757c
 - del alcoholismo fetal, 248, 281
 - por anticuerpos antifosfolípidos, 87-88
 - autosómico recesivo por defectos en la reparación del ADN, 172
 - de cáncer
 - autosómico dominante, 171-172, 172t
 - colorrectal hereditario no polipósico (CCRHPN), 196-197, 596, 596t, 600
 - de delección, 22q11, 2, 237-239
 - de dificultad respiratoria (SDR)
 - aguda (SDRA)
 - características clínicas, 461
 - daño pulmonar agudo, 461, 461t
 - morfología, 461c, 463f
 - patogenia, 461c, 462f
 - resumen, 462c
 - lactantes prematuros, 249
 - de los recién nacidos, 250-251, 250f
 - características clínicas, 251
 - morfología, 251c, 251f
 - patogenia, 250c-251c
 - resumen, 251c-252c
 - familiares
 - cáncer colorrectal hereditario no polipósico, 596
 - pólipos
 - adenomatosos familiares, 595-596
 - colónicos, 595-596
 - hemolítico urémico (SHU)
 - en adultos, 541c
 - factor H, 527
 - microangiopatías trombóticas, 453-454
 - en niños, 540-541
 - resumen, 456
 - de hemorragia alveolar difusa
 - como enfermedad pulmonar, 485
 - hemosiderosis pulmonar idiopática, 485
 - síndrome de Goodpasture, 485
 - vasculitis y granulomatosis pulmonar, 485
 - hepatopulmonar, 610
 - hepatorrenal, 610
 - de hiper-IgM, 141, 143
 - de hipoventilación, obesidad, 305
 - de inmunodeficiencia adquirida (sida). *Véase también* Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 - epidemiología, 143-144
 - transmisión
 - madre-hijo, 144
 - parenteral, 144
 - sexual, 144
 - etiología y patogenia, 144-149
 - introducción, 143-153
 - morfología, 152c
 - resumen, 149c-150c
 - de intestino irritable (SII), 580
 - de malformación, 247
 - de la marioneta feliz. *Véase* Angelman, síndrome
 - miasténicos, congénitos, 801
 - mielodisplásico (SMD)
 - resumen, 449
 - morfología, 445c
 - como neoplasia mieloide, 445-446
 - patogenia, 445c

Síndrome(s) (*cont.*)

- mieloproliferativos crónicos
 - leucemia mieloide crónica, 446
 - mielofibrosis primaria, 448
 - como neoplasia mieloide, 446-448
 - policitemia vera, 447
 - resumen, 449
- de muerte súbita del lactante (SMSL)
 - comentario, 252-254, 253t
 - morfología, 253c
 - patogenia, 253c
 - resumen, 254c
- nefrítico
 - glomerulonefritis aguda postinfecciosa, 529
 - glomerulopatía, 528-531
 - nefritis hereditaria, 530-531
 - nefropatía IgA, 530
 - resumen, 531c
 - síndrome renal, 517-518
- nefrótico
 - amiloidosis, 158
 - enfermedad de cambios mínimos, 524-525
 - glomeruloesclerosis focal y segmentaria, 525
 - glomerulonefritis membranoproliferativa y enfermedad
 - por depósitos densos, 526-527
 - y glomerulopatía, 523-527, 524t
 - nefropatía(s), 518
 - membranosa, 525-526
 - resumen, 528c
- de neoplasia endocrina múltiple (MEN)
 - y sistema endocrino, 761-762
 - tipo 1, 761-762
 - tipo 2, 762
- de la neurohipófisis, 721
- de obstrucción sinusoidal, 634, 634f
- paraneoplásicos, 208-209, 209t
- de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 94-95
- seco, 131
- de secreción inadecuada de ADH (SIADH), 721
- trombocitopénico, inducido por heparina, 87
- de tumores familiares
 - enfermedad de von Hippel-Lindau, 847
 - esclerosis tuberosa, 847
- velocardiofacial, 237-239
- de vena cava
 - inferior, 356
 - superior, 356
- Síndrome X frágil
 - patogenia, 242-243, 242f-243f
 - resumen, 243c
 - trastornos monogénicos, 241, 242f
- Sistema(s)
 - de cininas, 51-52. *Véase también* Coagulación
 - endocrino
 - corteza suprarrenal, 752-759
 - glándulas paratiroides, 735-738
 - hipófisis, 716-721
 - introducción, 715
 - médula suprarrenal, 760-761
 - páncreas endocrino, 739-752
 - síndrome de neoplasia múltiple, 761-762
 - tiroides, 721-735
 - hematopoyético, trastornos
 - de los eritrocitos, 408-425
 - hemorrágicos, 449-455
 - de los leucocitos, 425-449
 - inmunitario
 - amiloidosis, 153-158

células y tejidos, 100-104

células

efectoras, 104

presentadoras de antígenos, 104

linfocitos, 100-104

resumen, 104c-105c

tejidos linfoides, 104

enfermedades autoinmunitarias, 120-135

escape, 196

inmunidad innata/adaptativa, 99-100

inmunodeficiencias, 139-153

reacciones de hipersensibilidad, 109-120

rechazo de los trasplantes, 135-139

musculoesquelético, 134

nervioso

central (SNC)

afectación por sida, 152-153, 152c

edema, herniación, hidrocefalia, 812-814

enfermedad(es)

cerebrovascular, 814-819

neurodegenerativas, 836-841

infecciones, 824-831

malformaciones congénitas/lesiones cerebrales

perinatales, 822-824

morfología de la ELA, 130

patogenia del VIH, 149

patrones de lesión, 811

trastornos

metabólicos y tóxicos adquiridos, 835-836

primarios de la mielina, 832-835

traumatismos, 820-822

tumores, 842-847

infecciones, 824-831

enfermedades por priones, 831

epidurales y subdurales, 824-825

meningitis, 825-826

parenquimatosas, 826-831

resumen, 832c

patrones de lesión

morfología, 811c-812c, 812f

orgánicos, efectos de la radiación ionizante, 292-293, 292f, 292t

de presentación de péptidos, 123-125

Sjögren, síndrome

comentario, 131-132

morfología, 132c, 132f

patogenia, 127t, 131c

resumen, 132c

Smog, 272

SMSL. *Véase* Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

Staphylococcus aureus, 489

Sturge-Weber, síndrome, 257-258. *Véase también* Angioma en vino de Oporto

Supervivencia del injerto, 138-139

Sustancias microbianas, secreción, 39

Sustitución vascular, 363

T

Tabaco sin humo, 277, 279

Takayasu, arteritis

características clínicas, 351-352

morfología, 351c

vasculitis, 351-352, 351f

Talasemia

anemias hemolíticas, 413-416

curso clínico, 416

morfología, 415c-416c

patogenia, 413c-415c, 414f-415f, 414t

resumen, 419

- Tay-Sachs, enfermedad, 229-230, 230f
- Tejido(s)
- adiposo, 304-305
 - blandos
 - introducción, 791-796, 792t
 - sarcoma sinovial, 795
 - tumores
 - fibrohistiocíticos, 794
 - de músculo
 - esquelético, 794-795
 - liso, 795
 - y pseudotumores fibrosos, 792
 - de tejido adiposo, 792
 - conjuntivo
 - depósitos, 66f, 68
 - factores de crecimiento implicados, 68
 - remodelado, 68
 - lábil, 59, 61
 - linfoide, 104
 - asociado a las mucosas (MALT)
 - H. pylori*, 204
 - tubo digestivo, 316
- Telangiectasia
- en araña, 357-358
 - hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu), 358
- Teratoma
- especializado, 700
 - inmaduro, 258
 - maligno, 700
 - quistico benigno, 163, 698-700, 700f
 - sacroccigeo, 258, 258f
- Testículo
- aparato genital masculino, 658-663
 - criptorquidia/atrofia testicular, 658-659
 - lesiones inflamatorias, 659
 - neoplasias, 659-663
 - trastornos vasculares, 659
- Tetania, hipocalcémica, 298
- Timoma
- características clínicas, 457
 - morfología, 457c
 - tipo I, maligno, 457c
 - trastornos del timo, 457
- Tiña, 313
- Tiroides
- bocio difuso/multinodular, 728
 - enfermedad de Graves, 726-727
 - hipertiroidismo, 722-723
 - hipotiroidismo, 723-724
 - neoplasias, 728-735
 - adenomas, 729-730
 - carcinomas, 730-735
 - introducción, 728-735
 - resumen, 735c
 - y sistema endocrino, 721-735, 722f
 - tiroiditis, 724-726
- Tiroiditis
- granulomatosa subaguda (De Quervain)
 - características clínicas, 726
 - morfología, 726c
 - resumen, 726
 - tiroides, 725-726
 - linfocítica
 - crónica (Hashimoto)
 - características clínicas, 725
 - hipotiroidismo, 724-725
 - morfología, 724c, 725f
 - patogenia, 724c, 725f
 - resumen, 726
 - subaguda, 726
 - otras formas de tiroiditis, 726
 - resumen, 726c
 - y tiroides, 724-726
- Tirosina cinasas, no receptoras, 178-179
- Tolerancia inmunológica, 121-122, 122f
- Torsión testicular, 659
- Toxicidad por ácido acetilsalicílico, crónica (salicilismo), 284
- Toxoplasmosis cerebral, 829-831
 - morfología, 829c-830c, 830f
- TP53*, *gen*
 - escape de la muerte celular, 190
 - gen supresor de tumores, 173
 - como guardián del genoma, 185-187, 186f
 - resumen, 187c
- Trampa extracelular de los neutrófilos (NET), 39, 40f
- Transformación maligna
 - carcinogénica, 198
- Translocación equilibrada, 174, 177
- Transmigración, 36
- Transmisión placentaria-fetal, 318
- Transposición de los grandes vasos
 - características clínicas, 373
 - cortocircuitos derecha-izquierda, 372f, 373
- Trasplante
 - cardíaco, 405, 405f
 - rechazo, 402f, 405
 - de células madre hematopoyéticas, 139
 - mecanismos efectores del rechazo del injerto, 137-138
 - mejora de la supervivencia del injerto, 138-139
 - morfología, 137c-138c, 137f
 - rechazo, 135-139
 - reconocimiento inmunitario de los aloinjertos, 135-136
 - resumen, 138c
- Trastorno(s)
- circulatorio
 - alteraciones del flujo
 - que atraviesa el hígado, 633
 - de entrada al hígado, 632-633
 - hígado, 632-634, 632f
 - obstrucción al tracto de salida del flujo hepático, 634
 - resumen, 634c
 - citogenéticos
 - alteraciones
 - estructurales, 235-236
 - numéricas, 235
 - autosomas, 237-239
 - introducción, 237-239, 238f
 - resumen, 239c
 - síndrome de delección, 22q11, 2, 237-239
 - trisomía 21 (síndrome de Down), 237
 - cromosomas sexuales, 239-241
 - comentario, 239-241
 - resumen, 241c
 - síndrome
 - de Klinefelter, 239-240
 - de Turner, 240-241
 - introducción, 234-241
 - trastornos cromosómicos, 236
 - de la coagulación
 - deficiencias del complejo factor VIII-factor von Willebrand, 454-455
 - trastorno hemorrágico, 454-455
 - congénitos (de cartílago y hueso)
 - acondroplasia y enanismo tanatóforico, 767
 - introducción, 767-768

- Trastorno(s) (*cont.*)
- osteogenia imperfecta, 767
 - osteopetrosis, 767-768
 - resumen, 768c
 - cromosómico, 236, 249-250
 - epiteliales, no neoplásicos, de la vulva
 - liquen
 - escleroso, 682
 - simple crónico, 682
 - resumen, 682c
 - de los eritrocitos
 - anemia(s)
 - hemolíticas, 409-419
 - por pérdida de sangre, 409
 - por reducción de la eritropoyesis, 419-424
 - policitemia, 425
 - resumen, 409c
 - sistema hematopoyético, 408-425, 408t-409t
 - hemorrágicos
 - coagulación intravascular diseminada, 450-452
 - resumen, 456c
 - sistema hematopoyético, 449-455
 - trastornos de la coagulación, 454-455
 - trombocitopenia, 452-454
 - de herencia autosómica
 - dominante, 219-220
 - recesiva, 220
 - de los leucocitos
 - proliferaciones neoplásicas
 - leucocitos, trastornos, 428-449
 - neoplasias
 - histiocíticas, 449
 - linfoides, 429-443
 - como mieloides, 444-448
 - trastornos no neoplásicos, 425-428
 - leucocitosis reactiva, 426-427
 - leucopenia, 425-426
 - linfadenitis reactiva, 427-428
 - sistema hematopoyético, 425-449
 - ligado a X, 220
 - mendelianos
 - defectos monogénicos, 218-234, 218t-219t
 - enfermedad causada por mutaciones en genes que codifican proteínas
 - enzimáticas, 227-233
 - estructurales, 220-221
 - receptoras o canales, 222-227
 - reguladoras del crecimiento celular, 233-234
 - patrones de transmisión, 219-220
 - resumen, 220c
 - metabólico(s)
 - del sistema nervioso, 835
 - y tóxicos adquiridos
 - enfermedades nutricionales, 835
 - trastornos
 - metabólicos, 835-836
 - tóxicos, 836
 - monogénicos, patrones
 - de herencia atípicos, 241-244
 - enfermedades
 - por alteraciones en la región improntada, 243-244
 - por mutaciones en los genes mitocondriales, 243
 - mutaciones con repetición de tripletes, 241
 - de transmisión
 - herencia autosómica
 - dominante, 219-220
 - recesiva, 220
 - resumen, 220c
 - trastornos ligados a X, 220
 - multigénico complejo, 234
 - de los nervios periféricos
 - introducción, 797-799, 798f
 - patrones de lesión, 797-798
 - resumen, 800c
 - trastornos por lesión nerviosa, 798-799
 - tímicos
 - hiperplasia tímica, 457
 - introducción, 456-457
 - timoma, 457
 - tóxicos, sistema nervioso, 836
 - de la vesícula biliar y la vía biliar extrahepática
 - enfermedades de la vesícula, 639-642
 - introducción, 639
 - resumen, 643c
 - trastornos de los conductos biliares extrahepáticos, 642-643
 - tumores, 643-644
 - Traumatismo(s)
 - lesión(es)
 - parenquimatosas, 820-821
 - vascular, 820-821
 - mecánico
 - anemias hemolíticas, 418
 - lesiones por agentes físicos, 287, 287f
 - morfología, 287c-288c
 - sistema nervioso central, 820-822
 - resumen, 822c
 - Tricoleucemia, 442-443
 - Tricomoniasis, 678
 - Trifosfato de adenosina (ATP). *Véase* ATP
 - Trisomía 21 (síndrome de Down), 237, 238f, 239
 - Trofozoito, 313
 - Trombina
 - agregación plaquetaria, 82
 - cascada de la coagulación, 81f, 83, 85f
 - Trombo
 - correlaciones clínicas, 89
 - trombosis venosa, 89
 - evolución, 89, 89f
 - mural, 383f, 384
 - Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger), 354
 - características clínicas, 354
 - morfología, 354c, 354f
 - Trombocitopenia, 78, 87, 424
 - coagulación intravascular diseminada, 452-454, 453t
 - inducida por heparina, 453
 - microangiopatías trombóticas, 453-454
 - púrpura trombocitopénica inmunitaria, 452-453
 - Tromboembolia
 - anticonceptivos orales, 284
 - embolia, 75, 90
 - pulmonar, 90, 90f
 - sistémica
 - embolia, 91-92
 - de líquido amniótico, 91
 - gaseosa, 91-92
 - grasa, 91
 - THS, 283
 - Tromboflebitis, 356
 - Tromboplastina. *Véase* Lesión endotelial
 - Trombos
 - por estasis. *Véase* Trombos rojos
 - rojos, 88c-89c
 - Trombosis
 - coagulación, 75
 - evolución del trombo, 89
 - flujo anormal de sangre, 86
 - hipercoagulabilidad, 87-88

- por hipoperfusión, 97c
- introducción, 86-89, 86f
- lesión endotelial, 86
- morfología, 88c-89c, 88f
- resumen, 90c
- de la vena hepática, 634
 - morfología, 634c, 634f
- venosa (flebotrombosis), 87t, 89
 - hemoglobinuria paroxística nocturna, 417c
- Tromboxano, 46
- Tuberculosis
 - endobronquial, 497c
 - etiología, 493
 - intestinal, 497c
 - laríngea, 497c
 - miliar sistémica, 497c
 - morfología, 495c, 495f-496f
 - como neumonía crónica, 493-498
 - de órganos aislados, 497c
 - patogenia, 493c-495c, 494f
 - primaria, 495-496, 496f
 - pulmonar progresiva, 497c
 - reactiva. *Véase* Tuberculosis, secundaria
 - resumen, 499c
 - secundaria
 - características clínicas, 498
 - morfología, 497c, 497f-498f
 - como tipo de tuberculosis, 496
- Tubo digestivo
 - morfología de la esclerosis sistémica, 133-134
 - transmisión/diseñación de microbios, 316
- Túbulos e intersticio, enfermedades que afectan
 - daño tubular agudo, 536-538
 - nefritis tubulointersticial, 533-537
 - riñón, 533-538
- Tumor(es)
 - del apéndice, 601
 - de la articulación
 - enfermedad articular, 790-791
 - ganglión y quiste sinovial, 790
 - tumor de células gigantes de la tenosinovial, 790-791
 - benigno
 - adenoma hepático, 636
 - hepático, 635-636
 - hiperplasia nodular focal, 635-636
 - de la lactancia e infancia, 259-260
 - carcinoide
 - estómago, 571-573
 - características clínicas, 571-572
 - morfología, 571c, 572f
 - pulmón, 510-511
 - morfología, 510c-511c, 511f
 - cardíaco, 404-405
 - primario, 404-405
 - de células
 - germinales, 846
 - gigantes del hueso (TCG)
 - curso clínico, 781
 - morfología, 781c, 781f
 - resumen, 782
 - tumores óseos, 781
 - gigantes de la tenosinovial (TCGT)
 - características clínicas, 791
 - tumores articulares, 790
 - morfología, 790c-791c, 791f
 - de los islotes. *Véase* Tumor neuroendocrino pancreático (PanNET)
 - de células β . *Véase* Insulinoma
 - disembrioplásico neuroepitelial, 844
 - efectos sobre el huésped, 207-208
 - endometrioide, 698
 - epidérmico maligno
 - carcinoma
 - basocelular, 864
 - epidermoide, 863-864
 - resumen, 864c
 - del epitelio de superficie (ovárico), 696-697
 - esofágico
 - adenocarcinoma, 562-563
 - carcinoma epidermoide, 563-564
 - del estroma gastrointestinal (GIST)
 - características clínicas, 572
 - epidemiología, 572
 - morfología, 572c
 - neoplasias gástricas, 572-573
 - patogenia, 572c
 - fibrohistiocítico
 - fibrohistiocitoma benigno, 794
 - sarcoma fibroblástico pleomorfo/sarcoma pleomorfo
 - indiferenciado, 794
 - y tejidos blandos, 794
 - fibroóseo, 779-780
 - fibroso
 - fibromatosis, 793
 - fibrosarcoma, 793-794
 - óseo
 - defecto fibroso cortical y fibroma no osificante, 779
 - displasia fibrosa, 779-780
 - proliferaciones reactivas, 793
 - de tejido blando, 792-794
 - filodes, 707
 - formador de cartílago
 - condroma, 778
 - condrosarcoma, 778-779
 - ostecondroma, 777-778
 - tumores óseos, 777-779
 - glómico (glomangioma), 359
 - del hígado
 - carcinomas hepatocelulares, 637-639
 - hepatopatías, 635-639
 - lesiones precursoras del carcinoma hepatocelular, 636-637
 - resumen, 639c
 - tumores benignos, 635-639
 - del hueso
 - enfermedades óseas, 774-781, 775t
 - fibrosos/fibroóseos, 779-780
 - formadores
 - de cartílago, 777-779
 - de hueso, 775-777
 - otros tumores óseos, 780-781
 - resumen, 781c-782c
 - de la lactancia/infancia
 - curso clínico y pronóstico, 259-260
 - tumores benignos, 257-258, 257f
 - laríngeo
 - carcinoma, 514
 - lesiones
 - no malignas, 513-514
 - de la vía respiratoria alta, 513-514
 - maligno(s)
 - inestabilidad genómica como factor que posibilita
 - introducción, 196-197
 - neoplasias linfoides, 197
 - resumen, 197c
 - síndrome de cáncer de colon hereditario no polipósico, 196-197
 - xerodermia pigmentaria, 197

Tumor(es) (*cont.*)

inflamación promotora de tumores como factor que posibilita, 197-198, 198f
 en la lactancia e infancia, 258-262, 258t
 neuroblastoma, 258-260
 retinoblastoma, 260-261
 tumor de Wilms, 261-262
 nomenclatura, 162
 de la mama, 707-713
 carcinoma, 708-713
 fibroadenoma, 707
 papiloma intraductal, 708
 tumor filodes, 707
 de la médula suprarrenal
 feocromocitoma, 760-761
 neuroblastoma, 761
 metastásico, 846c, 847f
 mixto, 163, 163f
 mucinoso ovárico, 697-698
 morfología, 698c, 698f
 musculares esqueléticos, rabdomiosarcoma, 794-795
 músculo liso
 leiomioma, 795
 leiomiosarcoma, 795
 neoplasia, 162
 neuroectodérmico primitivo (PNET). Véase Ewing, sarcoma
 neuroendocrino pancreático (PanNET)
 gastrinomas, 752
 insulinomas, 751
 páncreas endocrino, 751-752
 neuronal, 844
 odontógeno, 558
 de ovario
 correlaciones clínicas, 700
 introducción, 696-698, 696f
 resumen, 700c
 tumor(es)
 de Brenner, 698
 endometrioides, 698
 del epitelio de superficie, 696-697
 mucinosos, 697-698
 serosos, 697
 parenquimatoso
 linfoma primario del sistema nervioso central, 845-846
 tumores de células germinales, 846
 de la piel
 lesiones epiteliales benignas y premalignas, 862-863
 proliferaciones melanocíticas, 865-869
 tumores epidérmicos malignos, 863-864
 productor de hueso
 osteoma, 775-776
 osteoide y osteoblastoma, 776
 osteosarcoma, 776-777
 de pulmón
 carcinomas, 505-510
 introducción, 505-511
 tumores carcinoides, 510-511
 del riñón, 546-549
 carcinoma de células renales, 547-548
 oncocitoma, 546
 tumor de Wilms, 549
 del saco vitelino, 660c-662c, 661f
 seroso, epitelial de ovario, 697
 morfología, 697c, 697f
 del sistema nervioso central
 introducción, 842-847
 meningiomas, 846
 neoplasias embrionarias, 844-845
 otros tumores parenquimatosos, 845-846

resumen, 848c

síndromes tumorales familiares, 847

tumores

metastásicos, 846-847

neurales, 844

de tejido adiposo

lipoma, 792

liposarcoma, 792

trofoblástico, lecho placentario, 703

resumen, 703

del uréter, 668

de la vaina del nervio periférico, maligno, 808

morfología, 808c

vascular

benigno

angiomatosis bacilar, 359

ectasias vasculares, 357-358

hemangiomas, 358-359

linfangiomas, 359

tumores glómicos, 359

de grado intermedio

hemangioendoteliomas, 361

sarcoma de Kaposi, 359-361

introducción, 357-362, 357t

maligno

angiosarcomas, 361-362

hemangiopericitomas, 362

procesos benignos y pseudotumorales, 357-359

resumen, 362c

tumores malignos, 361-362

de la vulva, 683-684

carcinoma, 683

condilomas, 683

enfermedad de Paget extramamaria, 683-684

Turner, síndrome, 240-241, 240f

hidropesía no inmunitaria, 255-256

U

Úlcera(s)

aftosas (aftas), 552, 552f

péptica, aguda

características clínicas, 565

enfermedad inflamatoria gástrica, 565

morfología, 565c

patogenia, 565c

Unión neuromuscular, trastornos

introducción, 800-801

miastenia grave, 800-801

otros trastornos, 801

resumen, 801c

síndrome Eaton-Lambert, 801

Ureaplasma, 313

Uréter, 668-671

Uretritis no gonocócica (UNG), 676

resumen, 676c

Urolitiasis, 544

Urticaria

características clínicas, 852

dermatosis inflamatoria aguda, 852

morfología, 852c

patogenia, 852c

Útero, cuerpo

adenomiosis, 689

endometriosis, 689-690

endometritis, 689

hemorragia uterina anormal, 690-691, 690t

lesiones proliferativas de endometrio/miometrio, 691-694

resumen, 691c

- V
- Vagina
- aparato genital femenino, 684-685
 - neoplasias malignas, 684-685
 - adenocarcinoma de células claras, 685
 - carcinoma epidermoide, 684
 - sarcoma botrioideo, 685
 - vaginitis, 684
- Vaginitis, 684
- Vaina del nervio periférico
- neurofibromas, 808
 - neurofibromatosis tipo 1, 808
 - neuroma traumático, 808
 - schwannomas y neurofibromatosis tipo 2, 806-807
 - tumores, 806-808
 - malignos, 808
- Válvula
- cardíaca
 - mecánica, 395
 - protésica, 395-396
 - mitral mixomatosa
 - características clínicas, 390-391
 - morfología, 390c, 390f
 - patogenia, 390c
 - valvulopatía degenerativa, 390-391
- Valvulopatía degenerativa
- cardiopatías valvulares, 389-391, 389f
 - estenosis calcificante de la aórtica, 389-390
 - válvula mitral mixomatosa, 390-391
- Variación del número de copias (CNV), 216-217
- Varices esofágicas
- enfermedades obstructivas, 559
 - morfología, 559c, 559f
 - patogenia, 559c
- Vasculitis, 819
- asociada a inmunocomplejos, 350
 - comentario, 348-355, 349f
 - granulomatosa necrosante, 353c-354c, 353f
 - infecciosa, 355
 - leucocitoclástica, 353c, 353f
 - necrosante, 117c
 - aguda, 128
 - no infecciosa, 135
 - no infecciosa
 - anticuerpos
 - anticitoplasma de los neutrófilos, 349-350
 - células endoteliales, 350
 - vasculitis asociada a inmunocomplejos, 348-350
 - pulmonar, 485
 - resumen, 355c
 - reumatoide, 355
 - tipo
 - infeccioso, 355
 - no infeccioso, 348-355
- Vaso sanguíneo
- aneurismas/disecciones, 344-348
 - arterioesclerosis, 335
 - ateroesclerosis, 335-343
 - estructura y función, 327-330, 328f
 - células
 - endoteliales, 329-330
 - musculares lisas vasculares, 330
 - resumen, 330c
 - malformaciones congénitas, 330
 - nefropatías
 - arterionefroesclerosis, 538
 - hipertensión maligna, 539-540
 - introducción, 538-541
 - microangiopatías trombóticas, 540-541
 - resumen, 541c
 - patología asociada a las intervenciones vasculares, 362-363
 - regulación de la presión arterial, 330-331
 - respuesta de la pared vascular a las lesiones, 334-335
 - trastornos por hiperreactividad, 355
 - fenómeno de Raynaud, 355
 - vasoespasma de los vasos coronarios, 355
 - tumores, 357-362
 - vasculitis, 348-355
 - vasculopatía hipertensiva, 332-333
 - venas/linfáticos, 355-357
- Vasoespasma de los vasos miocárdicos, 355
- Vegetación no infectada, endocarditis
- de Libman-Sacks, 395
 - trómbica no bacteriana, 394-395
- Vejiga urinaria
- neoplasias, 669-671
 - trastornos no neoplásicos, 668-669
- Velocidad de crecimiento
- células madre/estirpes del cáncer, 166-167
 - neoplasias, 166-167
- Vena
- enfermedades
 - síndrome de la vena cava superior e inferior, 356
 - tromboflebitis y flebotrombosis, 356
 - venas varicosas de las extremidades, 356
 - varicosa
 - de las extremidades, 356
 - características clínicas, 356
 - de otras localizaciones, 356
- Verrugas
- dermatosis infecciosa, 857
 - morfología, 857c, 858f
 - patogenia, 857c
- Vía(s)
- extrínseca, escape de la muerte celular, 189-190
 - del factor transformador del crecimiento β (vía de TGF- β)
 - comentario, 187
 - resumen, 188c-189c
 - intrínseca, 189-190
 - mitocondrial (intrínseca) de la apoptosis, 19, 20f-21f, 22
 - del receptor de muerte, 19, 22
 - de reconocimiento indirecto, 136
 - respiratoria
 - transmisión/diseminación de los microbios, 316-319
 - urogenitales, 317, 319
- Vigilancia inmunitaria, 204, 207
- resumen, 207c
- VIH. Véase Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Virchow, tríada, 86, 86f
- Virus
- ADN, oncógenos
 - oncogenia microbiana/vírica, 202-203
 - resumen, 203c
 - virus
 - de Epstein-Barr, 202-203
 - del papiloma humano, 202
 - agentes infecciosos, 309-310, 310t, 311f
 - ARN, oncógenos, 201, 201f
 - resumen, 202c
 - autoinmunidad, 124
 - de la hepatitis A (VHA), 614-620, 615f
 - de la hepatitis B (VHB)
 - curso clínico, 616, 616f
 - epidemiología y transmisión, 615
 - estructura y genoma, 615-616
 - hepatopatía, 614-616, 615f

Virus (*cont.*)

- morfología, 617c, 617f
- oncogenia vírica, 203
- resumen, 203c

de la hepatitis C (VHC)

- hepatopatía, 617-618, 617f
- curso clínico, 618, 618f
- morfología, 613f, 618c
- oncogenia vírica, 203
- resumen, 203c

de la hepatitis D (VHD), 618-619

de la hepatitis E (VHE), 619

del herpes

- del sarcoma de Kaposi (VHSK), 152
- simple (VHS), 552, 560f. *Véase también* Herpes simple genital
- hepatopatía, 620

de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Véase también*

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

- células dendríticas, 149
- ciclo vital, 145-146, 146f
- estructura, 144-145, 145f
- etiología/patogenia del sida, 144-149
- heroína, 286
- historia natural/curso clínico, 150-153, 150f
- características clínicas, 151-153, 151t
- fase
 - aguda, 150
 - de crisis, 150-151
 - crónica, 150
- infecciones oportunistas, 151
- neoplasias, 151-152

infecciones

- pulmonares, 504
- del sistema nervioso, 828, 832
- morfología, 827f, 828c

linfocitos B y otros linfocitos, 149

- mecanismos del agotamiento de los linfocitos T, 147-148, 148f, 150

monocitos/macrófagos, 148-149

morfología, 152c

patogenia de la afectación del SNC, 149

progresión de la infección, 146-147, 147f, 147t

resumen, 149c-150c

oncógenos, 206

del papiloma humano (VPH), 202

de la rabia, 828

Vitamina A

- comentario, 296-298, 297f-298f
- estados de deficiencia, 297-298
- función, 296-298
- toxicidad, 298

Vitamina B₁₂

- anemia por deficiencia
 - como anemia megaloblástica, 423
 - características clínicas, 423-424
 - patogenia, 423c
- deficiencia, 835

Vitamina C (ácido ascórbico)

- comentario, 301-302
- deficiencia, 301
- función, 301-302
- toxicidad, 301-302

Vitamina D

- comentario, 298-301
- estados de deficiencia, 299-301, 301f
- funciones, 299, 299f
- metabolismo, 298-299, 299f
- toxicidad, 301

von Gierke, enfermedad, 232-233, 233t

von Hippel-Lindau, enfermedad, 847

- morfología, 847c

von Willebrand

- enfermedad, 455
- resumen, 456
- factor (FvW), 80, 81f

Vulva

- trastornos epiteliales no neoplásicos, 682
- tumores, 683-684
- resumen, 684c
- vulvitis, 681-682

Vulvitis, 681-682

W

WAGR, síndrome, 261-262

Waldenström, macroglobulinemia, 439-440

Waterhouse-Friderichsen, síndrome

- alteraciones metabólicas, 96
- coagulación intravascular diseminada, 452c

Wegener, granulomatosis (GW), 353-354

- características clínicas, 354
- morfología, 353c-354c, 353f
- síndrome de hemorragia alveolar difusa, 485

Wernicke-Korsakoff, síndrome, 281, 302t, 835

- morfología, 835c

Wilms, tumor

- comentario, 261-262
- morfología, 262c, 262f-263f
- resumen, 262c-263c
- tumores renales, 549

Wilson, enfermedad

- características clínicas, 631
- como enfermedad metabólica hereditaria, 630-632
- morfología, 631c
- patogenia, 631c

X

Xenobióticos, 271, 271f-272f

- resumen, 273

Xerodermia pigmentaria, 197

Xeroftalmía (ojo seco), 297-298

Xerostomía, 131, 132c, 555

Z

Zollinger-Ellison, síndrome, 568c

Instrucciones para el acceso en línea

Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido *online* complementario. Por favor, haga [click aquí](#) (o vaya a ebooks.elsevier.com) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido *online*.